

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Der Einfluss genetischer Polymorphismen im PARK7-Gen auf kognitive Fähigkeiten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dani Müller

aus
Bad Reichenhall

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dan Rujescu

Mitberichterstatteerin: PD Dr. Katharina Bürger

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. rer. biol. hum. I. Giegling

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 23.07.2020

I Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung

2 Einleitung	1
2.1 Intelligenz und kognitive Fähigkeiten	1
2.1.1 Definitionen	1
2.1.2 Faktorielle Strukturmodelle der Intelligenz	3
2.1.3 Pluralistische Intelligenzmodelle	8
2.1.4 Intelligenzdiagnostik	10
2.2 Genetische Faktoren	12
2.2.1 Zwillingsstudien	13
2.2.2 Adoptionsstudien	14
2.2.3 Familienstudien	15
2.3 Molekulargenetik	15
2.3.1 Kopplungsstudien	16
2.3.2 Assoziationsstudien	17
2.4 Das Park7 Gen	19
2.4.1 Struktur des Park7 Proteins und seine strukturellen Homologen	19
2.4.2 Expression und Lokalisation von Park7	20
2.4.3 Aktivierung von Park7	21
2.4.4 Mutationen und Polymorphismen von Park7	21
2.4.5 Funktion von Park7	22
2.4.6 Park7 und Kognition	26
2.4.7 Park7 Tiermodelle (Knock-Out)	32
3 Fragestellung	34

4 Material und Methoden	35
4.1 Studiendurchführung	35
4.2 Art der Studie	35
4.3 Studienteilnehmer	35
4.4 Klinisches Interview	37
4.4.1 Körperliche Untersuchung	37
4.4.2 Mini Mental State Test	37
4.4.3 Strukturiertes klinisches Interview DSM-IV	37
4.4.4 Family History Assessment Module (FHAM)	38
4.4.5 Anamnese-II-Fragebogen	39
4.4.6 Wortschatztest	39
4.4.7 Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene	40
4.5 Laborverfahren	45
4.5.1 DNA-Extraktion	45
4.5.2 Konzentrationseinstellung der DNA	47
4.5.3 Genotypisierung	49
4.6 Statistische Auswertung	54
5 Ergebnisse	55
5.1 Stichprobenbeschreibung	55
5.2 Hardy-Weinberg-Equilibrium	55
5.3. Assoziation der Genotypverteilung mit den HAWIE-R Skalen	56
5.3.1 Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ	56
5.3.2 Untertests des HAWIE-R	57
5.4 SNP rs178932	65

5.5 Haplotypen	67
5.5.1 Haplotyp auf LD-Block 1	67
5.5.2 Haplotyp auf LD-Block 2	68
6 Diskussion	70
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	70
6.2 Diskussion der Methoden	71
6.3 Diskussion der Ergebnisse	75
6.4 Ausblick auf zukünftige Untersuchungen	78
7 Literaturverzeichnis	80
8 Abkürzungen und Fachbegriffe	104
II Selbstständigkeitserklärung	
III Danksagung	

1 Zusammenfassung

Intelligenz und kognitive Fähigkeiten werden durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst. Neben Umwelteinflüssen spielen auch genetische Faktoren eine entscheidende Rolle. Natürliche genetische Variationen (SNPs: single nucleotide polymorphisms) haben ihren Anteil daran.

Dem PARK7-Protein mit seiner ubiquitären Expression werden unterschiedlichste Funktionen zugesprochen. Aufgrund seines Einflusses auf den dopaminergen Stoffwechsel wird es jedoch am häufigsten in Verbindung mit Morbus Parkinson und der Schizophrenie gebracht.

In dieser Arbeit wird der Einfluss der Polymorphismen rs4908488, rs226251, rs178932, rs226242, rs225092, rs161807, rs26258 und rs225119 des PARK7-Gens auf kognitive Fähigkeiten untersucht. Hierzu wurde bei einer zufälligen Stichprobe neuropsychiatrisch gesunder, volljähriger Einwohner der Stadt Münchens, ein allgemeiner Intelligenztest (HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991) durchgeführt, sowie die Polymorphismen mittels iPLEX genotypisiert.

Die signifikanten Assoziationen zwischen den 8 SNPs entweder auf Einzel-SNP-Ebene oder auf Haplotypebene fokussieren fast ausschließlich auf den Handlungs-IQ-Bereich. Hierbei speziell auf die Subtests Bilderordnen und Bilderergänzen.

Auf Einzel-SNP-Ebene lässt sich für die SNPs rs226521, rs226258, rs225119 und rs178932 in Bezug auf den Phänotypen Bilderordnen eine signifikante Assoziation abbilden. Zusätzlich findet sich für den SNP rs178932 eine signifikante Assoziation zu dem Untertest Bilderergänzen. Einen Trend zur Assoziation der SNPs rs4908488, rs161807 und rs226258 mit dem Handlungstest Figurenlegen sowie der SNPs rs161807, rs226258 und rs225119 hinsichtlich dem Untertest Bilderordnen konnte nachgewiesen werden. Der SNP rs178932 zeigt außerdem einen Trend zur Assoziation mit dem Handlungs-IQ.

Der Haplotyp TT bestehend aus den SNPs rs4908488 und rs226251, beide lokalisiert in Intron 2 des PARK7-Gens mit einem Abstand von 98bp, ist signifikant assoziiert mit besseren Leistungen im Handlungs-IQ, bei den Subtests Bilderordnen und Bilderergänzen.

Zusammenfassung

Der Haplotyp GGGTT bestehend aus 3 SNPs in Intron 5 (rs226242, rs225092, rs161807) und 2 SNPs in Intron 6 (rs226258, rs225119) zeigte ebenfalls mit dem Phänotypen Bilderordnen eine signifikante Assoziation.

Aufgrund dieser Ergebnisse konnte die Studie PARK7 als mögliches Kandidatengen für die Kognition bestätigen und bekräftigt die genetische Komponente von Polymorphismen an der allgemeinen Intelligenz *g*.

2 Einleitung

2.1 Intelligenz und kognitive Fähigkeiten

2.1.1 Definitionen

2.1.1.1 Intelligenz

Eine simplifizierte Definition des Begriffes Intelligenz ist die wörtliche Übersetzung aus dem Lateinischen:

Intelligenz, lat. intellegere = begreifen, auffassen, lat. Intellegentia = Einsicht, Erkenntnisvermögen.

Wie komplex es wirklich ist, sich dem Begriff der Intelligenz in seiner umfassenden Form zu nähern, wird deutlich, wenn die zahlreichen Versuche der Begriffsdefinitionen im Laufe des letzten Jahrhunderts betrachtet werden.

Dies sind auszugsweise:

Binet und Simon erläutern 1905 die Intelligenz als Art der Bewältigung eines aktuellen Geschehnisses. Sinnvoll zu beurteilen, zu verstehen und zu reflektieren sind hierbei wesentliche Bereiche der Intelligenz (Amelang, Bartussek, 1994).

1912 definiert Stern die Intelligenz als Fähigkeit, sein Handeln neuen Forderungen anzupassen (Stern, 1912).

Wenzl begreift Intelligenz als Eigenschaft des Erfassens und Herstellens von Bedeutung, Sinnzusammenhängen und Beziehungen (Wenzl, 1957).

Wechsler definiert Intelligenz als eine Fähigkeit des Individuums, sei sie zusammengesetzt oder global, sinnvoll zu handeln, sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinander zu setzen und vernünftig zu denken (Wechsler, 1964).

Kail und Pellegrino sind der Meinung, dass der Ausdruck Intelligenz bilateral verwendet wird. Er verantwortet einerseits geistige Prozesse, andererseits intelligente Handlungen (Kail, Pellegrino, 1989).

Keine dieser einzelnen Definitionen ist jedoch in der Lage, den Begriff der Intelligenz vollständig zu umreißen.

2.1.1.2 Kognition

Ein weiterer Oberbegriff zum Thema Intelligenz ist der Begriff der Kognition (lat.: cognoscere = erkennen, erfahren).

Kognition gilt in diesem Zusammenhang als Überbegriff zu Prozessen, die mit dem Erkennen und dem Umgang mit Situationen zusammenhängen. Zu den kognitiven Fähigkeiten des Menschen gehören unter anderem die Aufmerksamkeit, das Planen, die Orientierung, die Erinnerung, das Lernen, der Wille und die Argumentation. Kognitive Fähigkeiten dienen im täglichen Leben dazu Wissen zu generieren, schwierige Sachverhalte zu lösen und sein Umfeld zu verstehen, (Zimbardo, Gerrig, 2008) (Abbildung 1).

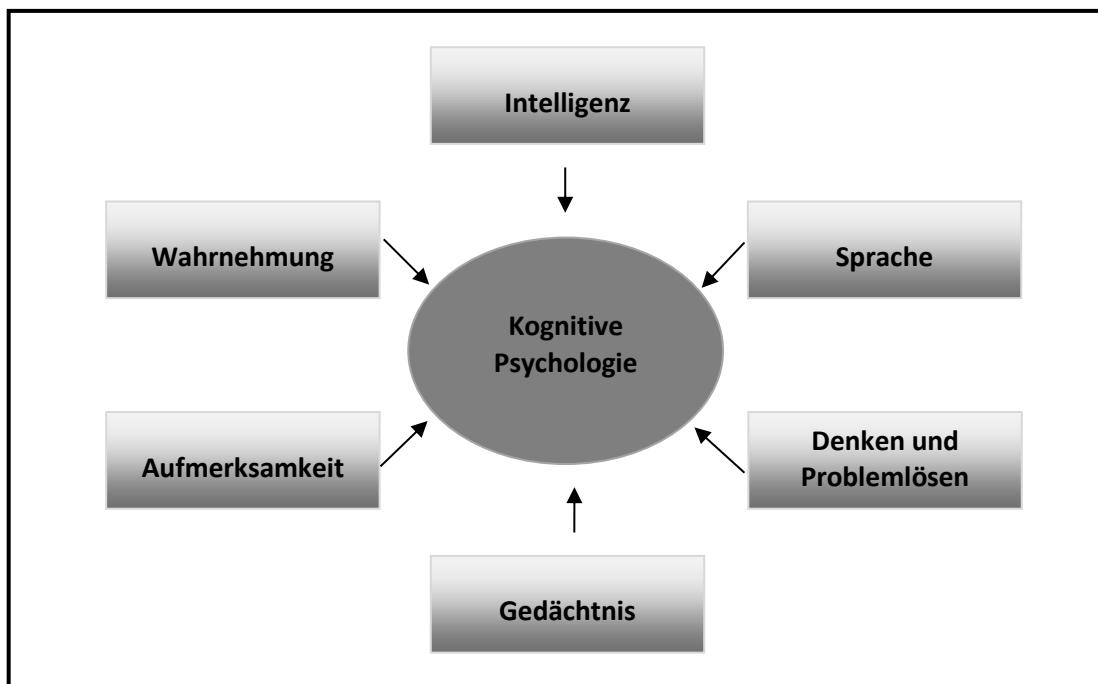


Abbildung 1: Zusammensetzung der kognitiven Psychologie aus Sprache, Denken, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Intelligenz (Zimbardo, Gerrig, 2008).

2.1.2 Faktorielle Strukturmodelle der Intelligenz

2.1.2.1 Die Faktorenanalyse

Die Faktorenanalyse ist ein statistisches Mittel zur Datenreduktion. Ihr Bestreben ist die Zusammenfassung mehrerer Variablen mit ähnlichem Informationsgehalt zu übergeordneten Variablengruppen. Das Ergebnis ist eine weitaus ökonomischere Darstellung der Problemkomplexität (Wewetzer, 1964). Aus analytischen Gesichtspunkten lässt sich so von greifbaren Variablen auf übergeordnet latente Variablen, zum Beispiel der Intelligenz, schließen (Wirtz, Nachtigall, 2004).

Dieses Vorgehen bildet auch die Grundlage der Strukturmodelle der Intelligenz (Sternberg, Powell, 1982). Einen Überblick gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Klassische faktorielle Strukturmodelle der Intelligenz

Strukturmodell (Entwickler)	Jahr
Zwei-Faktoren-Modell (Spearman)	1904
Multiples Faktorenmodell (Thurstone)	1938
Hierarchisches Modell der fluiden und kristallinen Intelligenz (Cattell)	1963
Hierarchisches Strukturmodell der allgemeinen Intelligenz (Wechsler)	1964
Hierarchisches Modell (Vernon)	1965
Structure of intellect-Modell (Guilford)	1967
Berliner Intelligenzmodell (Jäger)	1984
Modell der kognitiven Entwicklung und Intelligenz (Anderson)	1992

2.1.2.2 Das Zwei-Faktoren-Modell nach Spearman

1904 entwickelte Charles Spearman das erste Strukturmodell der Intelligenz und folgte als Vorreiter der Faktorenanalyse auf dem Gebiet der Intelligenz (Zimbardo, Gerrig, 2008). Sein Modell diente als Grundlage vieler weiterer Intelligenzmodelle. Er verglich die Leistung seiner Testpersonen bei unterschiedlichen Intelligenztests und fand heraus, dass Personen, die bei einem bestimmten Subtest besonders gut abschnitten, bei anderen Subtests ebenfalls gute Leistungen brachten. Er schloss daraus auf die Existenz eines übergeordneten Faktors, den Generalfaktor (g) der Intelligenz (Spearman, 1927). Diesem übergeordneten Faktor fügte er noch den Faktor „s“ für spezielle Begabungen zu. Die s-Faktoren können dabei eine beliebige Anzahl bereichsspezifischer Faktoren darstellen (Spearman, 1904).

2.1.2.3 Multiples Faktorenmodell nach Thurstone

Thurstone hingegen ging 1938 nicht mit der Zweifaktoren-Theorie von Spearman konform. Er sah die Intelligenz als bereichsspezifisch und nicht eindimensional. Anhand der multiplen Faktorenanalyse (eine fortgesetzte Entwicklung der Faktorenanalyse von Spearman) fand er eine Ansammlung von Basisfaktoren, die in ihrer Anzahl begrenzt aber gegenseitig gleichwertig waren.

Er bezeichnete sie als die 7 Generalfaktoren („primary abilities“), (Thurstone, 1931).

Diese beinhalten verbales Verständnis, Wortflüssigkeit, Rechenfähigkeit, Merkfähigkeit, Aufnahme- und Wahrnehmungsgeschwindigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen und schlussfolgerndes Denken (Thurstone, 1938) (Tabelle 2).

Tabelle 2: Die 7 Generalfaktoren (primary abilities) der menschlichen Intelligenz (Thurstone, 1938)

Generalfaktor	Beschreibung
Verbales Verständnis (<i>verbal comprehension</i>)	Fähigkeit, Wörter und ihre Bedeutung zu kennen und sie in einem Gespräch angemessen zu verwenden
Wortflüssigkeit (<i>word fluency</i>)	Rasche, assoziative, relativ inhaltsunabhängige Produktion von Wörtern, lediglich bestehenden strukturellen und symbolischen Erfordernissen entsprechend
Rechenfähigkeit (<i>number</i>)	Fähigkeit, einfache Rechenoperationen möglichst schnell und präzise auszuführen
Merkfähigkeit (<i>memory</i>)	Mechanische Merkleistung mit Hilfe des Kurzzeitgedächtnisses und dem Behalten paarweise gelernter Assoziationen
Aufnahme- und Wahrnehmungsgeschwindigkeit (<i>perceptual speed</i>)	Fähigkeit, in irrelevantes Material eingebettete Details zu erkennen. Visuelle Konfigurationen müssen schnell verglichen und identifiziert werden
Räumliches Vorstellungsvermögen (<i>space</i>)	Fähigkeit des räumlichen Vorstellens und Orientierens sowie das Erkennen von Objekten unter verschiedenen Perspektiven
Schlussfolgerndes Denken (<i>reasoning and induction</i>)	Das Erkennen und Anwenden von Regelmäßigkeiten in einer Abfolge von Zahlen und Symbolen

2.1.2.4 Hierarchisches Modell der fluiden und kristallinen Intelligenz nach Cattell

Cattell entwickelte 1963 Spearman's Zwei-Faktorenmodell weiter. Er unterscheidet dabei zwei von der allgemeinen Intelligenz „g“ unabhängige übergeordnete Faktoren. Die fluide und die kristalline Intelligenz (Cattell, 1957, 1963, 1965).

Die fluide Intelligenz („general fluid ability“)

Die fluide Intelligenz ist eine weitgehend angeborene Fähigkeit, welche das Vermögen widerspiegelt, sich neuen Problemen und Situationen anzupassen, ohne dass dafür erlerntes Wissen wesentlich ist.

Da sie genetisch bedingt ist, gilt sie auch als unabhängig von Einflüssen von Kultur und Gesellschaft.

Die kristalline Intelligenz („general crystallized ability“)

Die kristalline Intelligenz hingegen setzt sich aus flüssiger Intelligenz und allen erlernten kognitiven Fähigkeiten zusammen (Cattell, 1973). Ein hohes Maß an kulturspezifischen Faktoren spielt hierbei eine Rolle.

2.1.2.5 Hierarchisches Strukturmodell der allgemeinen Intelligenz nach Wechsler

Wechsler hält an der Zweifaktorentheorie, wie Spearman sie beschrieb, fest (Wechsler, 1964). Er untergliedert sie jedoch in 3 Teilbereiche. An der Spitze steht nach wie vor die allgemeine Intelligenz „g“ (Tewes, 1994). Ergänzt wird sie dabei von einer verbalen Intelligenz und einer Handlungsintelligenz. Diese zwei Ebenen wiederum setzen sich aus unterschiedlichen spezifischen Fähigkeiten zusammen (Conrad, 1983). Auf Basis dieser Theorie entstand der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene.

2.1.2.6 Hierarchisches Modell nach Vernon

Vernon skizzierte 1950 ein Modell, welches das Spearman-Modell in Verbindung mit multifaktoriellen Konzepten, etwa wie Thurman, aufgreift (Vernon, 1965). Zugrunde liegend ist ein übergeordneter Faktor „g“, dem zwei Gruppenfaktoren „v:ed (verbal-educational)“ und „k:m (spatial and motor abilities)“ untergeordnet sind (Abb.4). Die Übergänge der einzelnen Ebenen sind dabei als fließend zu betrachten und lassen Überschneidungen zu (Amthauer et al., 2001). Heller bezeichnet es 1976 daher als ein „dynamisches Modell“.

2.1.2.7 Das morphologische Intelligenzmodell nach Guilford

Guilford veröffentlichte 1961 eine neue Theorie der Intelligenz unter dem Titel „Structure of Intelligence“. Er verabschiedet damit die Vorstellung, Intelligenz sei durch einen Generalfaktor und verschiedene Primärfaktoren hierarchisch geordnet (Guilford, 1967). Vielmehr geht er von Einzelfaktoren aus, die er versucht systematisch in 3 Dimensionen zu ordnen. Jede Dimension gibt grundlegende Inhalte der Information wieder, wie Inhalt, Vorgang und Produkt. Die Dimension der Denkinhalte lässt sich aufteilen in figural, symbolisch, semantisch. Die Denkopoperationen untergliedern sich in ein Konvergenzvorgehen, ein Divergenzvorgehen, Erkenntnisvermögen, Gedächtnis und Evaluation. Die dritte Dimension stellt die Denkergebnisse dar, wie Einheiten, Klassen, Beziehungen, Systeme, Transformationen und Implikationen (Guilford, Höpfner, 1976).

Werden diese drei Dimensionen in ein Koordinatensystem aufgespannt, ergibt sich ein Quader mit $4 \times 5 \times 6 = 120$ Möglichkeiten, deren jede einzelne einen Intelligenzbereich darstellt. Aufgrund der Form des Quaders wird es auch als Guilfords tetraedisches Modell bezeichnet.

2.1.2.8 Berliner Intelligenzmodell nach Jäger

Jäger prüfte 1984 in einer umfangreichen Faktoranalyse einzelne Teile der Modelle von Spearman, Thurstone und Guilford und erhielt als Ergebnis ein Modell beruhend auf 6 Hauptdimensionen der Intelligenz (Jäger, 1982).

Allem übergeordnet steht wiederum eine allgemeine Intelligenz g . Ihr untergeordnet sind zum einen die Inhaltsfaktoren, bestehend aus folgenden Komponenten:

- Anschauungsgebundenes Denken
- Zahlengebundenes Denken
- Sprachgebundenes Denken
- Einfallsreichtum und Produktivität
- Konzentrationskraft und Bearbeitungsgeschwindigkeit
- Verarbeitungskapazität

Zum anderen die Operationsfaktoren, welche sich folgendermaßen zusammensetzen:

- Figural, bildhaft
- Verbal
- Numerisch

Jäger bezeichnet sein Modell als deskriptiv, hierarchisch, bimodal strukturiert (Jäger, 1982) und berücksichtigt allgemeine Erkenntnisse der Intelligenzforschung.

2.1.3 Pluralistische Intelligenzmodelle

Pluralistische Modelle schließen neben kognitiven auch instrumentelle, affektive und soziale Fähigkeiten ein. Das Spektrum menschlicher Intelligenz soll dabei weitestgehend abgedeckt werden (Stern, Guthke, 2001).

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die wichtigsten klassischen pluralistischen Modelle.

Tabelle 3: Klassische pluralistische Intelligenzmodelle

Strukturmodell (Entwickler)	Jahr
Multiple Intelligenz (Gardner)	1983
Modell der triarchischen Intelligenz (Sternberg)	1985

2.1.3.1 Multiple Intelligenz nach Gardner

Gardner äußerte im Laufe seiner Forschungen starke Zweifel an dem Konzept der Intelligenzmessung. Er postulierte 1983 ein Modell, das aus vornehmlich 9 verschiedenen Intelligenzbereichen besteht. Nach ihm ließe sich jeder Mensch in verschiedene Intelligenzbereiche einordnen, die sich jedoch nicht alle mit Standardtests erfassen lassen. Erst ein Zusammenspiel dieser unterschiedlichen Bereiche ergibt nach Gardner ein menschlich kompetentes Verhalten (Gardner, 1983).

Gardner unterschied dabei nach folgenden Formen der Intelligenz (Tabelle 4).

Tabelle 4: Die 9 Intelligenzen nach Gardner

Intelligenz	Eigenschaften
Sprachliche Intelligenz	Sprache treffsicher einsetzen, aber auch die Fähigkeit andere Personen zu verstehen
Musikalische Intelligenz	Musik komponieren und aufführen, aber auch ein subtiles Gehör dafür
Logisch-mathematische Intelligenz	Mit Zahlen, Mengen und mentalen Operationen umgehen
Räumliche Intelligenz	Die sichtbare Welt akkurat wahrnehmen und transformieren
Körperlich-kinästhetische Intelligenz	Die Beherrschung, Kontrolle und Koordination des Körpers und einzelner Körperteile
Intrapersonale Intelligenz	Impulse kontrollieren, eigene Grenzen kennen und mit den eigenen Gefühlen klug umgehen
Interpersonale Intelligenz	Die Fähigkeit, andere Menschen zu verstehen und mit ihnen einfühlsam zu kommunizieren
Naturalistische Intelligenz	Die Fähigkeit, Lebendiges zu beobachten, zu unterscheiden und zu erkennen
Existenzielle Intelligenz	Intelligenz, die das Erfassen und Durchdenken von grundlegenden Fragen der Existenz erlaubt

Er vertritt die Meinung, dass Menschen voneinander unabhängige kognitive Fähigkeiten besitzen, die von einem IQ-Test nicht erfasst werden können. Mit seinem Konzept versucht Gardner zusätzliche berufliche alltagsrelevante Fähigkeiten zu berücksichtigen. Je nach gesellschaftlichen oder kulturellen Hintergründen variiert die Wertschätzung dieser Fähigkeiten in der Gesellschaft (Zimbardo, Gerrig, 2004).

2.1.3.2 Modell der triarchischen Intelligenz nach Sternberg

Abschließend bleibt noch die triarchische Intelligenztheorie von Sternberg aus dem Jahre 1984 zu erwähnen. Sie lässt sich in die 3 Subtheorien Kontext-, Zwei-Facetten- und Komponententheorie unterteilen (Sternberg, 1985).

Die Kontexttheorie befasst sich mit der Kulturspezifität der jeweiligen Person. Sie ermöglicht ihr, sich in ihrer Umwelt zu Recht zu finden, sich in der Gesellschaft zu bewegen und soziale Kontakte zu knüpfen. Auch die Beeinflussung von anderen Personen im Hinblick auf eigene Bedürfnisse findet Erwähnung (Sternberg, 2004). Sternbergs Ansicht nach steht diese Subtheorie besonders in Bezug zur praktischen Alltags-intelligenz.

Die Zwei-Facetten-Theorie erklärt das Zusammenspiel von Routine, Anpassung und Ausbilden von Strategien zum Finden von kreativen Lösungswegen.

Die Komponentensubtheorie lässt sich unterteilen in:

- 1) *Performanzkomponente*
- 2) *Metakomponente*
- 3) *Akquisitionskomponente*
- 4) *Retentionskomponente*
- 5) *Transfer-Komponente*

Diese Komponenten, gesamt fünf, sind generell wirksam und allen Intelligenz-Begriffen zuzuordnen (Sternberg, 2004).

2.1.4 Intelligenzdiagnostik

Binet und Simon hatten 1905 den ersten gleichnamigen Intelligenztest (Binet-Simon-Test) entwickelt. Auf Anweisung des französischen Bildungsministers war es das Ziel, die Überweisung schwachbegabter Schüler auf Sonderschulen zu regeln. (Zimbardo, Gerrig, 2004). Durch unterschiedlichste Testverfahren sollten die intellektuellen Fähigkeiten der Schüler, im Vergleich mit denen normaler Kinder und Jugendlicher unterschiedlichen Alters, geschätzt werden. Das geistige Alter dividiert durch das chronologische Alter ergibt den sogenannten IQ-Wert. Nach dieser Theorie kann neben dem Lebensalter auch ein „geistiges Alter“ bestimmt werden (Amelang, Bartussek, 1990).

Nach der Entwicklung des Binet-Simon-Tests stieß dieser in den Vereinigten Staaten schon bald auf großes Interesse. Der Psychologe Lewis Terman von der Stanford University nahm Binets Test auf und standardisierte ihn für amerikanische Teilnehmer. Er wurde 1916 unter dem Namen Stanford-Binet Intelligence Scale veröffentlicht (Terman, 1916).

Nachteil dieses Tests war jedoch, dass ein individuelles Testergebnis nur unzureichend durch eine einzelne Zahl, in Form des IQ-Werts oder Intelligenzquotients, wiedergegeben werden konnte.

Die verwendete Formel lautete: **$IQ = IA/LA \times 100$**

(IA: Intelligenzalter, LA: tatsächliches Alter)

Die Stanford-Binet Intelligenz Skala ist ein, vor allem auf das Verbale fixierter Test, in dem Fragen zum Sinngehalt von Sprichwörtern, Satzgedächtnis, Zahlengedächtnis und Orientierung geprüft werden (Terman, 1916; Kelley et al., 1922).

Der nächste Schritt in der Entwicklung der Intelligenztests kam vom amerikanischen Psychologen David Wechsler. Nach ihm war Intelligenz die globale Fähigkeit einer Person gezielt rational zu denken, zu handeln und effektiv mit dem Umfeld umzugehen (Wechsler, 1939). Wechslers grundlegende Neuerung war eine Abkehr von den rein verbal ausgelegten Tests unter Einbeziehung von nonverbalen, handlungsbezogenen Untertests. Dies ermöglichte unter dem Begriff der Wechsler-Bellevue Skala (WBIS) neben der Bestimmung eines Gesamt-IQs auch die Berechnung eines Handlungs-IQs und eines Verbal-IQs.

1955 wurde der WBIS umbenannt in die Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) und nach einer Revision 1981 wurde er weiterentwickelt zur Wechsler Adult Intelligence Scale- Revision (WAIS-R).

Als weitere Revision erschien 1997 in den USA die Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III) (Wechsler, 1997). Diese bekam in der deutschen Übersetzung den Namen Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) und wurde 1991 revidiert (HAWIE-R).

2006 wurde der HAWIE-R vollständig überarbeitet. Die aktuellste Version wird seitdem unter dem Namen Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene verwendet (Blöink, 2006).

Grundlegende Neuerungen zu den vorherigen Versionen waren zum einen das Hinzukommen von vier neuen Indizes: „Verbales Verständnis“, „Wahrnehmungsorganisation“, „Arbeitsgedächtnis“ und „Arbeitsgeschwindigkeit“, zum anderen die Einführung des Abweichungs-IQ. Im Hintergrund stand die Überlegung, dass eine Teilung durch das Lebensalter bei älter werdenden Menschen bei stabiler Intelligenz, weniger aussagekräftig ist. Die Teilung durch ein immer höher werdendes Lebensalter würde zu einer Verbesserung des Ergebnisses führen. Der IQ wird also definiert als die Abweichung vom Mittelwert 100 der

Bezugsgruppe. Die Standardabweichung beträgt 15 Punkte (Wechsler, 1964). Der Vorteil hierbei ist die Aussage, um wieviele Einheiten über oder unter dem Durchschnitt seiner Altersstufe die Werte der Testperson liegen.

Etwa 68% Prozent der Bevölkerung zwischen den Messwerten 85 und 115, bei einem Mittelwert von 100 Punkten.

Die heute am weitesten verbreitete Formel zur IQ-Berechnung lautet:

$$IQ = 100 + 15 \times \frac{(x - \mu)}{\sigma}$$

x: gemessener Punktwert

μ : Durchschnitt der jeweiligen Altersgruppe

σ : Standardabweichung

2.2 Genetik und kognitive Fähigkeiten

Über die Heritabilität von Intelligenz wurde schon im frühen 18. Jahrhundert nachgedacht. Samuel George Morton, ein US-amerikanischer Anthropologe hat hierfür Anfang des 19. Jahrhunderts umfangreiche Schädeluntersuchungen durchgeführt. Seine These, es gäbe einen Zusammenhang zwischen Intelligenz und der Größe des Gehirns, schien sich zu bestätigen (Morton, 1840). Er konnte zeigen, dass „Intellektuelle“ größere und schwerere Gehirne hatten als Durchschnittsbürger (Morton, 1840).

Nach einer Nachmessung des Großteils der Schädelammlung von Morton fand Jason E. Lewis 2011 ähnliche Hinweise (Lewis, 2011).

Heutzutage gilt ein Zusammenhang zwischen Genetik, Umwelteinflüssen und Intelligenz als gesichert und durch zahlreiche Studien belegt (Bouchard, 1998; Plomin, Petrill, 1997; Bouchard, McGue, 1981; Deary et al., 2006; Plomin, Spinath, 2004).

Inwieweit jeder einzelne dieser Faktoren gewichtet ist, scheint noch unklar. Klar hingegen ist, dass etwa 50% der abweichenden IQ-Werte auf genetische Einflüsse zurückzuführen sind (Grigorenko, 2000; Neisser et al., 1996; Plomin, Petrill, 1997). Der Einfluss genetischer Faktoren ist von der Kindheit bis ins frühe Erwachsenenalter stark ansteigend (Boomsma, van Baal, 1998; Cherny, Chardon, 1994; Plomin, Petrill, 1997) und steigert sich dann weiter bis ins späte Erwachsenenalter (Posthuma et al., 2001a, 2001b; Plomin et al., 1994b).

Das Verhältnis der Gewichtung von Umwelteinflüssen und Genetik lässt sich am sichersten durch IQ-Bestimmungen innerhalb der Familie bewerten. Hierzu können Vergleiche von eineiigen und zweieiigen Zwillingen (Zwillingsstudien), Geschwistern, Adoptivkindern (Adoptionsstudien) und Verwandten unterschiedlichen Grades (Familienstudien) herangezogen werden.

2.2.1 Zwillingsstudien

Anhand von Zwillingsstudien wird das Verhältnis von Veranlagungen, die angeboren sind, zu Umwelteinflüssen untersucht. Eineiige (monozygote) Zwillinge gelten als nahezu 100% genetisch identisch, zweieiige (dizygote) Zwillinge stimmen hingegen durchschnittlich noch zu 50 Prozent in ihren Erbanlagen überein. Normale Geschwister deutlich weniger (Evans et al., 2002). Eineiige wie zweieiige Zwillinge sind in der Regel gleichen Umwelteinflüssen ausgesetzt. Beide wachsen meist gemeinsam in ihren Familien bei gleichen Lebensstilen auf. Unterschiedliche Merkmale können daher wahrscheinlich auf die Genetik zurückzuführen sein. Ein weiterer Vorteil gegenüber Geschwistern ist, dass Zwillinge gleich alt sind und damit biologische Merkmale und Charakterzüge, die altersabhängig sind, sehr gut untersucht werden können.

Plomin und Petrill zeigten 1997 einerseits eine Abnahme der Korrelation des IQs mit sinkendem Verwandtschaftsgrad, andererseits aber auch eine Zunahme bei Personen, die unter vergleichbaren Umweltbedingungen aufgewachsen sind (Plomin, Petrill, 1997).

Folgende Studien waren wegweisend für diese Erkenntnis:

1979 konnte Finkel in einer in Minnesota durchgeführten Studie, der „Minnesota Study of Twins Reared Apart“ (MISTRA-Studie), eine Vererbbarkeit von genetischen Faktoren für die allgemeine Intelligenz von 76% nachweisen. Im Rahmen dieser Studie wurden 100 Zwillingspärchen, die nach der Geburt getrennt wurden, mit Hilfe des WAIS untersucht. Im frühen Erwachsenenalter konnte so eine Korrelation von 0.69 gezeigt werden. Bei einem erneuten Test ca. 8 Jahre später, betrug die Korrelation für getrennt aufgewachsene monozygote Zwillinge 0.75 und für getrennt aufgewachsene dizygote Pärchen 0.47 (Bouchard et al., 1990).

Bedeutsam war in Hinblick auf dieses Thema auch die 1984 gestartete Swedish Adoption/Twin Study of Aging (SATSA).

Das schwedische Zwillingsregister enthält Daten von über 8500 Zwillingspärchen. Untersucht wurde eine definierte Anzahl von 407 zusammen aufgewachsenen Pärchen und 351 Zwillingspärchen, die nach der Geburt getrennt wurden. Bei zusammen aufgewachsenen eineiigen Zwillingspärchen konnte eine Korrelation der allgemeinen Intelligenz von 0.80, bei getrennt aufgewachsenen von 0.78 gezeigt werden. Größere Unterschiede wurden bei dizygoten Zwillingen gefunden. Hierbei betrug die Korrelation bei zusammen aufgewachsenen 0.32, bei getrennt aufgewachsenen 0.22 (Pedersen et al., 1992).

2.2.2 Adoptionsstudien

Der Vorteil von Adoptionsstudien liegt in einer getrennten Betrachtungsweise von genetischen und umweltbedingten Faktoren. Der Anteil rein genetisch bedingter, vererbter Intelligenz der Adoptivkinder müsste daher von der der Eltern, bei denen sie aufwachsen, unabhängig sein. Ausgehend von einer umweltbeeinflussten Intelligenz, dürfte der Unterschied nicht signifikant sein.

Die *Minnesota Adolescent Adoption Study* fand eine signifikante Erhöhung der Korrelation der IQ-Werte von biologischen Eltern zu ihren Kindern von 0.40, zu denen von Adoptiveltern zu ihren Kindern von 0.21 bzw. 0.27 (Weinberg et al., 1992).

Die *Minnesota Adoption Transracial Studie* untersuchte ab 1975 Adoptivkinder aus der Unterschicht, welche von Eltern aus der oberen Mittelschicht adoptiert wurden. Die Korrelation von biologischen Eltern und ihren Kindern betrug 34% und 41%, die der Adoptiveltern mit Adoptivkindern 21% und 27% (Weinberg et al., 1992).

Das *Colorado Adoption Project* führte ab 1975 eine der umfangreichsten Studien zu diesem Thema durch. Es konnte nachweisen, dass bei zunehmendem Alter die Korrelation des IQs der Adoptivkinder zu dem ihrer biologischen Eltern zunimmt (Plomin, de Fries, 1998). Es konnte beobachtet werden, dass im gleichen Maße, in dem der Einfluss der Adoptiveltern mit zunehmendem Alter der Adoptivkinder zurückgeht, die kognitiven Fähigkeiten sich denen der biologischen Eltern angleichen.

Dies kann als Nachweis dafür gesehen werden, dass gewisse kognitive Fähigkeiten von einer genetischen Natur sein müssen (Alarcon et al., 1998), umweltbedingte Einflüsse auf phänotypische Ausprägung mit dem Alter abnehmen, aber eine umweltbedingte Mitbeeinflussung der kognitiven Fähigkeiten stattfindet (Gray, Thompson, 2004).

2.2.3 Familienstudien

In der Familie werden neben den Erbfaktoren auch die von der Umwelt beeinflussten Faktoren geteilt. Eine Unterscheidung von genetisch- und umweltbeeinflusster Intelligenz ist aus diesem Grund limitiert. Bei gemeinsam lebenden Verwandten ersten Grades besteht eine Korrelation von 0.45. Wie in Abbildung 10 gezeigt, besteht bei abnehmendem Verwandtschaftsgrad auch eine abnehmende Korrelation der IQ-Ähnlichkeiten (Bouchard, McGue, 1981) (Abbildung 2).

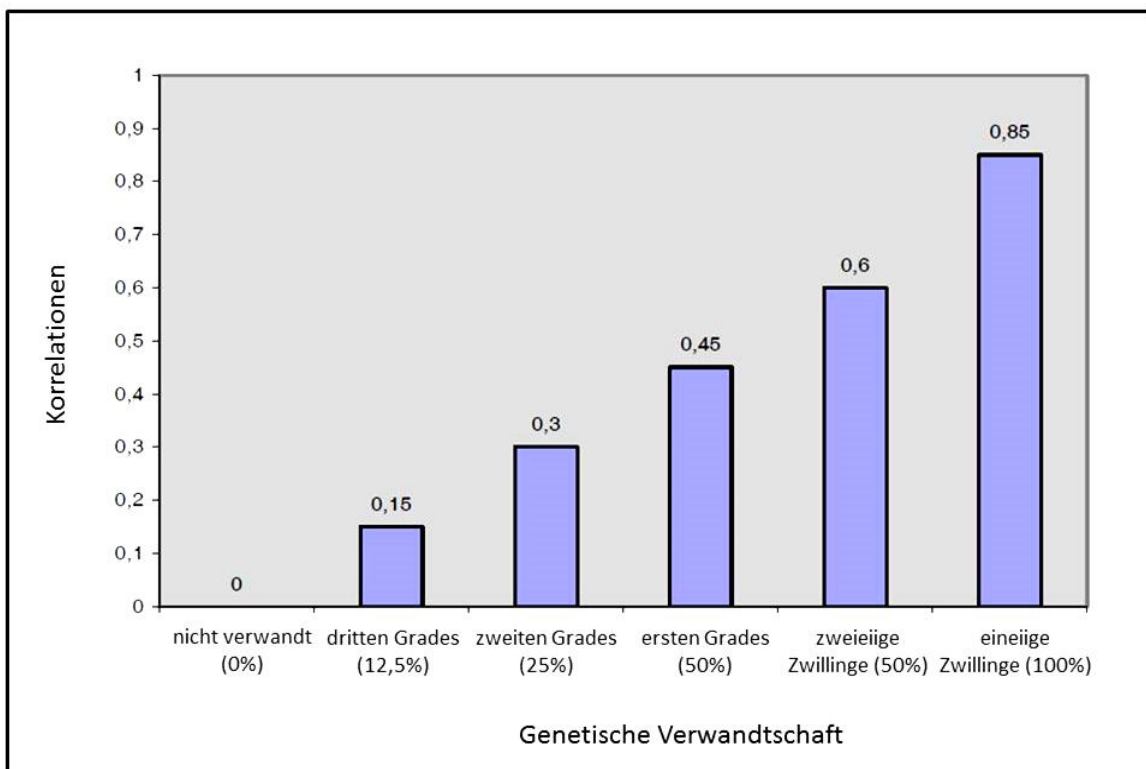


Abbildung 2: Die Zunahme der allgemeinen kognitiven Fähigkeiten mit dem Verwandtschaftsgrad (Bouchard, McGue, 1981).

2.3 Molekulargenetik

Anhand der bisher aufgeführten Adoptions-, Zwillings-, und Familienstudien konnte der enge Zusammenhang zwischen Vererbung und kognitiven Fähigkeiten gezeigt werden.

Das Ziel der Molekulargenetik ist in diesem Zusammenhang die Suche nach einzelnen, die Kognition beeinflussenden Genen.

Das gesamte menschliche Genom besteht aus ca. 3,2 Milliarden Basen. Nur etwa 1,1% davon codieren für etwa 20.000 - 25.000 Gene. Es ist bekannt, dass 99,9% der DNA bei allen Menschen identisch ist (Plomin et al., 2000).

1990 wurde das *Human Genom Project* mit dem Ziel gegründet, das menschliche Genom vollständig zu entschlüsseln. Dabei gelang es, zahlreiche Variationen zu identifizieren. Der am häufigsten gefundene Typ war mit 90% aller genetischen Variationen der Einzelbasenaustausch (*Single Nucleotide Polymorphismus*, SNP), (Wang et al., 1998, Cichon et al., 2002).

Ein SNP beruht auf der Variation eines Basenpaares, welche alle 500 bis 1000 Basenpaare auf dem Genom vorkommt und von Generation zu Generation vererbt wird. Es handelt sich meistens um den Austausch von Cytosin durch Thymin und lässt sich bei mindestens 1% der Bevölkerung feststellen (Guttmacher, Collins, 2002). Deshalb werden sie auch als „erfolgreiche Punktmutation“ bezeichnet.

2.3.1 Kopplungsstudien

Mit Hilfe von Kopplungsstudien werden gezielt Regionen auf dem Chromosom untersucht, deren Gene in Verdacht stehen, aufgrund ihrer Funktion krankheitsrelevant zu sein. Als Marker können dabei SNPs fungieren.

Je näher eine DNA-Sequenz und ein Marker auf einem Chromosom zusammenliegen, umso geringer die Wahrscheinlichkeit der Trennung durch Rekombination (Vink, Boomsma, 2002) und umso größer die Wahrscheinlichkeit der gemeinsamen Vererbung. Diese Beziehung nennt man *Kopplung*.

In einer ersten großen Linkage-Studie bezüglich Intelligenz wurden 2005 634 australische und niederländische Geschwisterpaare untersucht. Bei den Probanden wurde neben IQ-Tests (durchgeführt mit Hilfe des WAIS) auch eine Genotypisierung des gesamten Genoms durchgeführt. Ziel war die Identifizierung der chromosomalen Region, die für den Intelligenzquotienten entscheidend war. Folgende zwei Regionen konnten ermittelt werden: 2q24.1 – 2q31.1 und 6p25.3 – 6p22.3 (Posthuma et al., 2005).

2q konnte eng mit dem Handlungs-IQ assoziiert werden, war aber vernachlässigbar für den Verbalteil. Für 6p wurde eine Kopplung mit dem Gesamt-IQ festgestellt.

2.3.2 Assoziationsstudien

In Assoziationsstudien wird die Allelverteilung in Assoziation mit ausgewählten Phänotypen, meist einem komplexen Krankheitsbild, analysiert. Üblicherweise wird dabei eine Kontrollgruppe mit einer Patientenstichprobe verglichen. So besteht die Möglichkeit, eine Variation in der DNA mit einem Krankheitsbild in Verbindung zu bringen. Kommt dabei das spezifische Allel in der untersuchten Gruppe häufiger bei den Erkrankten als in der gesunden Gruppe vor, spricht man von einer Assoziation (Bödecker, Ziegler, 2000).

Assoziationsstudien verfolgen in Hinblick auf Kognition das Ziel, einen Zusammenhang zwischen Allelvarianten und Intelligenz zu finden. Es liegen mittlerweile zahlreiche Studien zu Kandidatengenen vor, die mit kognitiven Fähigkeiten assoziiert sind. Der Vorteil von Assoziationsstudien liegt darin begründet, dass auch Gene entdeckt werden können, die nur einen geringen Beitrag zu einem Phänotypen haben (Bickeböllner, Fischer, 2000).

Mit Hilfe der Assoziationsstudien konnten schon zahlreiche Kandidatengene und Neurotransmittersysteme für kognitive Fähigkeiten gefunden werden. In Tabelle 5 werden die wichtigsten Kandidatengene und Neurotransmitter aufgeführt. Problematisch kann hierbei jedoch gesehen werden, dass ein Teil der Ergebnisse nicht in nachfolgenden Studien bestätigt werden konnte (Butcher et al., 2008). Eine aktuelle Studie von Houlihan et al. konnte beispielsweise keinen Nachweis erbringen, dass für bereits akzeptierte Kandidatengene wie COMT, BDNF, Plexin B3 und PRNP eine Assoziation mit Kognition besteht (Houlihan et al., 2009).

In einer von Butcher und Kollegen (2008) durchgeführten genomweiten Assoziationsstudie wurden 500000 SNPs auf ihre Assoziation mit dem Generalfaktor g der allgemeinen Intelligenz untersucht. Hierbei konnten nur sechs dieser Polymorphismen mit signifikanten Assoziationen gezeigt werden. Keiner dieser SNPs beeinflusste die Varianz von g mit mehr als 0,4% (Sham et al., 2000; Butcher et al., 2008) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Kandidatengene und Neurotransmitter für kognitive Fähigkeiten

Gen / Neurotransmitter	Funktion	Referenz
COMT	Abbau verschiedener Katecholamine	Chen et al., 2001
5-HT2A-Rezeptor	Interaktion zwischen serotonergen, cholinergen, glutaminergen, dopaminergen und GABAergen Systemen	Buhot et al., 2000
Plexin B3	Entwicklung und Steuerung neuraler Axone	Artigiani et al., 2004
BDNF	Nervenwachstumsfaktor	Savitz et al., 2006
SSADH	Metabolismus von GABA	Costa, 1992
APOE	Beteiligung am Fettstoffwechsel	Caselli et al., 2004
GRM3	Metabotroper Glutamatrezeptor	Egan et al., 2004
Serotonin	Interaktion mit GABAergen Systemen	Buhot, 1997
NCSTN	Steuerung des intrazellulären Transports	Deary et al., 2005
NOS1	Oxidation von L-Arginin zu L-Citrullin und Nitritoxid	Michel, Feron, 1976
NCAM1	Modifikation von Zell-Zell-Kontakten im neuronalen Gewebe	Hoffman, 1998
PRNP	Kupferaufnahme in Neuronen	Brown, 1999

2.3.2.1 Genomweite Assoziationsstudien

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) dienen der Untersuchung genetischer Variationen des Genoms. Ihr Ziel ist, über eine hypothesenfreie Suche eine Assoziation bestimmter Allele zu bestimmten Phänotypen zu finden. Dies wird mit Hilfe von Pools bestehend aus zehntausenden Testpersonen mittels Genotypisierung getestet. Bei jeder dieser Testpersonen werden zeitgleich mehrere hunderttausend SNPs bezüglich ihrer Assoziation zu einem bestimmten Merkmal untersucht und anhand des Kopplungsstruktur des menschlichen Genoms bis zu 8 Mio. Varianten geschätzt. Werden Polymorphismen mit signifikanten Assoziationswerten gefunden, werden diese an zusätzlichen Probanden untersucht sowie schließlich die Replikation der signifikanten Assoziationen mit einer unabhängigen Testgruppe verglichen (Harris, Deary, 2011).

Als Vorteil gilt, dass durch die systematische Suche nach Assoziationen auf dem gesamten Genom auch Gene oder Gensequenzen identifiziert werden können, die bisher noch nicht mit dem untersuchten Phänotyp in Verbindung gebracht werden.

Trampush und Kollegen führten eine Assoziationsstudie an 35298 gesunden Europäern durch. Sie konnten zeigen, dass die Gene WNT3, PLEKHM1 und ARHGAP 27 auf Chromosom 17q21.31, die Gene TP53 und WRAP53 auf Chromosom 17p13.1 und die Gene ATXN7L2 und CYB561D1 auf Chromosom 1p13.3 nach Bonferroni Korrektur signifikante Assoziationen zu allgemein kognitiven Fähigkeiten aufweisen. 12 weitere Gene zeigten jeweils eine Assoziation knapp unterhalb der Bonferroni Korrektur Schwelle. Des Weiteren fanden sie polygene Beziehungen zwischen kognitiven Fähigkeiten und Erlerntem, sowie verschiedenen psychischen Störungen (Trampush et al., 2017).

2.4 Das PARK7 Gen

Das PARK7 Gen (Parkinson disease autosomal recessive, early onset 7, auch DJ-1), ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p36.23 – p36.31) lokalisiert. Es beinhaltet 8 Exons und codiert für ein aus 189 Aminosäuren bestehendes Protein, welches eine Masse von ca. 20kDa aufweist (Bonifati et al., 2003b).

PARK7 gehört der ThiJ/PfpI-Superfamilie an. Dieser Überbegriff steht für eine Gruppe von Protein-Familien, die Proteine enthalten, welche bei der RNA-Protein-Wechselwirkung Regulierung, der Thiamin-Biosynthese und an der mit Ras verwandten Signal Transduktionen beteiligt sind, sowie über Protease Aktivität verfügen.

Zu diesen sequenzhomologen Genprodukten mit bereits bekannter Funktion werden auch Chaperone, Katalasen, bakterielle Proteasen und ThiJ-Katalasen gezählt.

Die ThiJ/PfpI/DJ-1 Sequenz ist sowohl in Eukaryoten wie Prokaryoten, vor allem in Bereichen, die mit der Funktion von PARK7 zusammenhängen, stark konserviert (Bandopadhyay, 2004).

2.4.1 Struktur des PARK7 Proteins und seine strukturellen Homologen

Die Proteinstruktur des PARK7 Proteins besteht aus einem flavodoxinartigen Gerüst, aus α -Helices und β -Faltblättern in Sandwichkonfiguration (Honbou et al., 2003).

Dem PARK7 sind strukturthermolog in der Familie der Escherichia coli das weitestgehend funktionell unbekannte Protein SCRP 27a, die Cystein-Proteasen YHBO und Yajl (ThiJ) und das Hitzeschockprotein HSP31.

Strukturthermolog in der Familie der Archaeobakterien sind die Proteasen Pyrococcus horikoshii und Pyrococcus furiosus sowie das Hefethermolog zu HSP31: YDR533Cp (Cookson, 2003a; Wilson et al., 2003b; Wilson et al., 2005; Wilson et al., 2004).

Das Yajl- Gen ist innerhalb der ThiJ/Pfpl-Superfamilie mit ca. 40% das strukturell homologeste Pendant zu PARK7. Es codiert für eine Kinase, die an der Biosynthese von Thiamin, einem wasserlöslichem Vitamin, beteiligt ist (Bandopadhyay, Cookson, 2004). Das PARK7 Gen und das Yajl- Gen besitzen beide eine dimere Quartärstruktur mit einem C-terminalen Strukturelement in Form von zwei Helices und einem Knick, dem Helix-Knick-Helix-Motiv. In diesem Knick-Element liegt auch der strukturelle Unterschied zu den anderen Homologen (Wilson et al., 2003b; Wilson et al., 2005).

2.4.2 Expression und Lokalisation von PARK7

Charakteristisch für PARK7 ist seine ubiquitäre Lokalisation. Übereinstimmende Studien zeigen eine Lokalisation in reaktiven Astrozyten (Bandopadhyay et al., 2004; Neumann et al., 2004). Diese zeichnen sich durch ihre sternförmige Morphologie aus. Im Gegensatz zu ruhenden Astrozyten besteht ihre Hauptaufgabe in einem Schutz benachbarter Neuronen, indem sie diese vor oxidativem Stress bewahren (Heales et al., 2004). In ruhenden Astrozyten konnte nur eine geringe Expression gefunden werden (Kotaria et al., 2005).

Eine Expression von PARK7 konnte sowohl in Oligodendrozyten wie auch in den Mikroglia nachgewiesen werden (Bader et al., 2005).

In anderen Studien konnte weiterhin belegt werden, dass PARK7 in Mitochondrien lokalisiert ist (Canet-Aviles et al., 2004; Li et al., 2005; Xu et al., 2005; Zhang et al., 2005; Blackinton et al., 2009). Bei erhöhtem oxidativen Stress, einer Stoffwechsellaage, die sich durch ein Übermaß an reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS- *Reaction Oxygen Species*) auszeichnet, erhöhte sich die subzelluläre Verteilung von PARK7 in den Mitochondrien um das drei- bis vierfache (Blackinton et al., 2005). Die physiologische Funktion hierbei ist jedoch noch unklar.

Auch im Zellkern konnte PARK7 nachgewiesen werden (Takahashi et al., 2001; Niki et al., 2003; Xu et al., 2005; Fan et al., 2008).

Uneinigkeit herrscht jedoch bei der Expression in Neuronen. Eine Studie fand keine Immunreaktivität gegen PARK7 (Bandopadhyay et al., 2004), zwei weitere dagegen eine starke Expression (Bader et al., 2005; Kotaria et al., 2005).

Einstimmig jedoch wird PARK7 als ein cytosolisches Protein bezeichnet (Takahashi et al., 2001; Niki et al., 2003; Canet-Aviles et al., 2004; Blackinton et al., 2005; Li et al., 2005; Xu et al., 2005; Zhang et al., 2005; Fan et al., 2008).

2.4.3 Aktivierung von PARK7

Eine Aktivierung von PARK7 erfolgt über Oxidation. Grundvoraussetzung hierfür ist das Vorhandensein von ROS (*Reactive oxygen species*) (Blackinton et al., 2009; Canet-Aviles et al., 2004). Den Untersuchungen zu Folge spielt für die Aktivierung von PARK7 die Oxidation der Aminosäure Cystein-106 zu Sulfonsäure eine entscheidende Rolle (Blackinton et al., 2009; Canet-Aviles et al., 2004). Görner et al. konnten zeigen, dass der Zugang zu Cystein-106 durch das C-terminale Ende des Helix-Knick-Helix-Motives versperrt ist (Görner et al., 2007). Eine Aktivierung ist also nur über eine Konformationsänderung von PARK7 möglich (Honbou et al., 2003). In dieser Konformationsänderung liegt auch der Schlüssel der Regularität der PARK7 Aktivität. Nachgewiesenermaßen wird oxidiertes PARK7 nicht reduziert, sondern proteosomal abgebaut (Duan et al., 2008). Entscheidend für die Dimerisierung von PARK7 und damit seine Stabilität, ist das blockierende C-terminale Ende der α -Helix (Tao, Tong, 2003). Eine Verhinderung der Dimerisierung über eine Konformationsänderung würde zu einer Destabilisierung des Proteins führen, mit dem Ergebnis seines proteosomalen Abbaus (Hulleman et al., 2007).

Im Rückschluss lässt sich feststellen, dass PARK7 durch eine Oxidation von Cystein-106 aktiviert wird und dies notwendig für die meisten beschriebenen Funktionen ist.

2.4.4 Mutationen und Polymorphismen in PARK7

Eine Auflistung bekannter Mutationen und Polymorphismen von PARK7 und ihrer Effekte wird in Tabelle 6 gezeigt. Ein Großteil wird mit der familiären Parkinson Erkrankung in Verbindung gebracht. Die Punktmutation L166P bewirkt einen Funktionsverlust, indem sie in die Homodimerisation des Proteins eingreift. Der Molekularbiologische Vorgang hierfür ist jedoch noch nicht geklärt. Die Mutationen A104T, E163K und M26I reduzieren die thermische

Stabilität von PARK7 durch eine Störung der Struktur von PARK7. Als Ergebnis dieser Mutationen entstehen teilweise instabile Proteine und alternative Transkripte. Die dadurch entstehende veränderte Verfügbarkeit des Proteins scheint einen Einfluss auf die Entstehung der typischen Parkinsonsymptome zu nehmen (Lakshminarasimhan et al., 2008) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Variationen von PARK7, Effekt und Referenz

Variationen	Effekt	Referenz
<i>L166P</i>	Proteinstabilität	Wang et al., 2012
<i>R98Q</i>	Proteinstabilität	Wang et al., 2012
<i>D149A</i>	Proteinstabilität	Wang et al., 2012
<i>M26I</i>	Zellteilung	Alvarez-Castelao et al., 2012
<i>A104T</i>	Zellteilung	Alvarez-Castelao et al., 2012
<i>L10P</i>	Proteinstabilität	Ramsey et al., 2010
<i>P158DEL</i>	Proteinstabilität	Ramsey et al., 2010
<i>E163K</i>	unbekannt	Ramsey et al., 2008
<i>g.168_185dup</i>	unbekannt	Amnesi et al., 2005
<i>Ex5-7del</i>	Abweichendes Transkript	Hedrich et al., 2004
<i>E64D</i>	Thermische Rigidität	Hering et al., 2004
<i>IVS5+2-</i>	Abweichendes Transkript	Hedrich et al., 2004

2.4.5 Funktion von PARK7

Dem Protein PARK7 werden zahlreiche Funktionen zugeschrieben. Hierzu gehören unter anderem der Einfluss auf die Transkription, Modulation der Zelltransformation, Regulierung der Zellstabilität, Regulierung der mRNA, Interaktion mit dem Androgenrezeptor (AR) und die Koordination der Zellantwort auf oxidativen Stress (Niki et al., 2003; Taira et al., 2004; Takahishi et al., 2001).

2.4.5.1 PARK7 und Modulation der Zelltransformation

1997 wurde PARK7 als ein mitogen-abhängiges Onkogen beschrieben, dessen Überexpression NIH3T3 (NIH 3 Tages-Transfer, Inokulum 3x10⁵) Zellen RAS-abhängig (Rat sarcoma) transformiert (Nagakubo et al., 1997). Die Koaktivität mit H-Ras war dabei dreifach so hoch wie die der RAS/Myc Kombination. Für PARK7 konnte während der Mitose eine Translokation vom Cytosol in den Nucleus gezeigt werden. Als ein für PARK7 möglicher positiver Regulator in diesem Zusammenhang wurde die RNA-Helicase Abstrakt (DDX41) beschrieben (Sekito et al., 2005).

2.4.5.2 PARK7 und Fertilität

2003 wurde ein Einfluss von PARK7 auf an der Spermatogenese beteiligte Zellen gefunden. Ein Vorkommen im menschlichen Seminalplasma konnte nachgewiesen werden. PARK7 wurde dabei eine Rolle als Kofaktor des Androgenrezeptors zugeschrieben (Yoshida et al., 2003). Später wurde eine möglicherweise positive Regulation der Androgenrezeptortranskription durch Antagonisation negativer Regulatoren nachgewiesen (Takahashi et al., 2001; Niki et al., 2003).

2.4.5.3 PARK7, oxidativer Stress und Zytoprotektivität

Oxidativer Stress führt zu einer chemischen Veränderung wichtiger Moleküle, wie zum Beispiel der vermehrten Lipidperoxidation, vermehrter Proteincarboxylierung und vermehrter DNA-Oxidation (Jenner et al., 2003). Die ROS (*Reaction Oxygen Species*) inhibieren Komplex I und IV der Atmungskette sowie die Glutathion-Disulfid-Reduktase. Die Glutathion-Disulfid-Reduktase-Defizienz verhindert die Regeneration von (reduziertem) Glutathion-Disulfid und führt bei oxidativem Stress zur Hämolyse. Über eine erhöhte, bzw. verringerte Stickstoffmonoxidexpression wird der Eisenstoffwechsel gestört und die intrazelluläre Eisenkonzentration erhöht. Stickstoffmonoxid (NO) reagiert weiter mit Superoxid zu Peroxynitrit, welches selber als Oxidans wirkt, aber auch weiter zu hochreaktiven Hydroxylradikalen zerfällt. Hieraus resultieren DNA- und Proteinnitrierung. Durch Nitrosylierung wird die Funktionsfähigkeit von Proteinen beeinflusst. Eine DNA-Nitrosylierung durch Einzelstrangabbrüche führt zu einer Aktivierung der Poly-ADP-Ribopolymerase mit

Entfernung von NAD⁺ und Zusammenbruch des Energiestoffwechsels der Zelle (Jenner et al., 2003).

PARK7 scheint nach aktuellen Erkenntnissen zwei Mechanismen zu besitzen, welche vor oxidativem Stress schützen. Zum einen durch Beeinflussung der Signaltransduktion, zum anderen durch transkriptionelle Regulation.

Regulation der Signaltransduktion

Die Beeinflussung der Signaltransduktion und damit eine zytoprotektive Wirkung erfolgt sowohl durch die Unterdrückung der proapoptotischen, als auch durch eine Stimulierung der antiapoptotischen Signalwege.

Antiapoptotisch erfolgt die Regulierung über eine Suppression der Phosphatase PTEN (Phosphatase and Tensin homolog), mit entstehender Konzentrationserhöhung für Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphat mit dem Ergebnis einer verstärkten Phosphorylierung der Proteinkinase B und somit einem verringertem Zelltod (Duronio, 2008).

In einem zweiten Signalweg unterdrückt PARK7 die Aktivität der proapoptotischen JNK (*c-JUN NH2-terminal protein kinase*) / p38-MAP (mitogen-activated protein kinases)-Kinase-Signalwege. Zum einen ist PARK7 in der Lage mit der Mitogen-aktivierten Proteinkinase ASK1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1) zu interagieren und ihre Aktivität zu unterdrücken. Zum anderen unterdrückt PARK7 auch die MEKK1 (MEK Kinase1) und schützt so die Zelle vor Apoptose (Junn et al., 2005; Görner et al., 2007).

Regulation der Transkription

Neben den Regulationen der Signaltransduktionswege wird dem PARK7 auch eine transkriptionelle Regulation zugesprochen.

2005 wurde die verstärkte Expression der Glutamat-Cystein-Ligase und der damit verbundenen Erhöhung der Glutathion Konzentration untersucht. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass unter diesen Umständen PARK7 in der Lage ist, dopaminerge Neurone vor oxidativem Stress zu schützen (Zhou, Freed, 2005; Liu et al., 2008).

Eine Stabilisierung des antioxidativen Transkriptionsfaktors Nrf2 (Erythroid-derived 2 related factor) durch PARK7 konnte 2006 belegt werden. Hierbei verhindert PARK7 durch einen bis jetzt unbekannten Mechanismus wahrscheinlich die Bindung der Ubiquitinligase Keap1 (kelch-like ECH-associated protein1) an Nrf2, was die Ubiquitierung und den proteosomalen Abbau von Nrf2 verhindert (Clements et al., 2006). Eine weitere Funktion von PARK7 sistiert in dopaminergen Neuronen als Regulator des Enzyms Tyrosinhydroxylase (Jeong et al., 2006).

Auch soll es nach Xu als transkriptionaler Kofaktor wirken (Xu et al., 2005) und fähig zur Bindung von RNA sein (van der Brug et al., 2008).

PARK7 besitzt eine Beteiligung an der Regulation der Dopaminausschüttung. Es vermindert die Menge der Dopamintransporter in dopaminergen Neuronen (Goldberg et al., 2005; Manning-Bog et al., 2007).

Shendelman konnte in murinen embryonalen PARK7 Stammzellen zeigen, dass es unter bestimmten Redox-Bedingungen als Chaperon oxidationsabhängig für die α -Synucleinaggregation agiert und deren Toxizität vermindert (Shendelman et al., 2004; Batelli et al., 2008).

2008 konnte in einer Studie gezeigt werden, dass der Knock Down von PARK7 in Astrozyten kokultivierte Neurone sensibler gegen oxidativen Stress macht (Mullett, Hinkle, 2008).

2.4.5.4 PARK7 als Regulator für PTEN

Die PTEN (Phosphatase and Tensin homolog) ist ein multifunktionelles Enzym und Teil der Signaltransduktion. Es katalysiert die Hydrolyse von Phosphatidylinositol(tris)phosphat (PI-3,4,5-P3) zu Phosphatidylinositol(bis)phosphat (PI-4,5-P2) und deaktiviert dabei den PI3K/Akt-Signalweg. Über eine Phosphorylierung des Akt-Proteins wird die anti-apoptotische Kaskade unterbrochen (Kim et al., 2005a; Yang et al., 2005).

Da PARK7 in der Lage ist, PTEN zu supprimieren, kann es einen positiven Einfluss auf diesen zytoprotektiven Weg haben. Eine Unterdrückung von PTEN führt zu der Einleitung von Apoptose und kann so als Tumorsuppressor oder möglicherweise als Marker maligner Erkrankungen dienen (Kim et al., 2005a) (Abbildung 3).

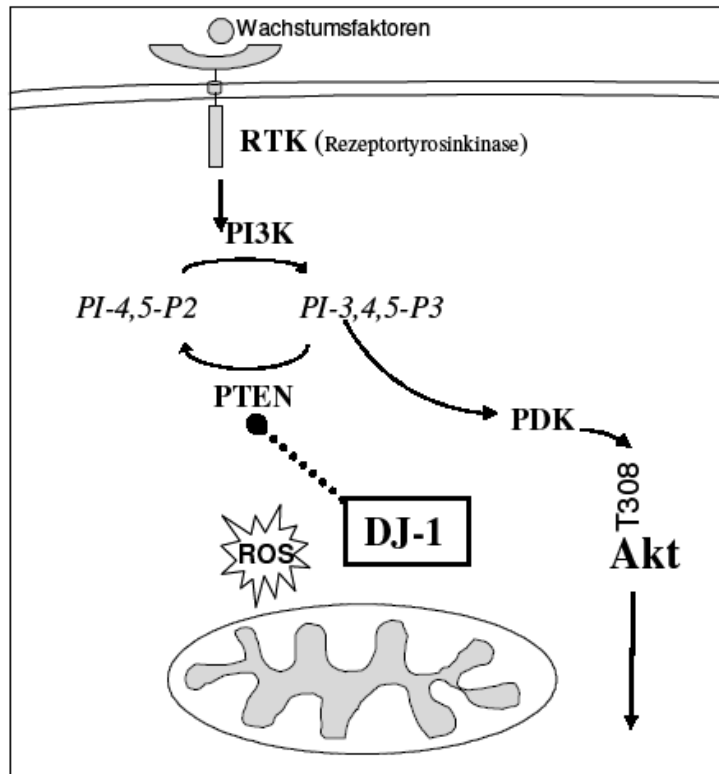


Abbildung 3: Schematische Darstellung des PI3K/Akt-Signalwegs

DJ-1: Synonym für das PARK7 Genprodukt

2.4.6 PARK7 und Kognition

2.4.6.1 Kognition und Dopamin

PARK7 gilt als ein ubiquitär lokalisiertes, multifunktionelles Gen. Hierbei ist vor allem seine Beteiligung an der Regulation des dopaminergen Systems, beziehungsweise der Dopaminausschüttung relevant. PARK7 vermindert die Menge der Dopamintransporter in dopaminergen Neuronen (Goldberg et al., 2005; Manning-Bog et al., 2007). 1999 vermutete Previc eine Korrelation der menschlichen Intelligenz mit der Ausprägung des zentralen dopaminergen Systems (Previc, 1999). Dopamin gilt einerseits als unabdingbar für Motorik und körperliche Ausdauer, andererseits ist Dopamin für intellektuelle Verhaltensweisen und Sprachfähigkeiten verantwortlich (Guo et al., 2006). Die Abhängigkeit kognitiver Fähigkeiten von Dopamin konnte in zahlreichen humanen Studien belegt werden.

In einer Doppelblindstudie mit Personen im Alter von 21-30 Jahren wurde der einen Gruppe der Dopaminagonist Bromocriptin verabreicht, der anderen Gruppe ein Placebo Präparat. . Im

Vorfeld wurden mit allen Personen ein Reaktions- und Gedächtnistest durchgeführt. Zu Beginn der Testung wurde den Probanden für einen kurzen Moment 6 Buchstaben auf einem Computerbildschirm gezeigt, gefolgt von einer 12 sekundlichen Pause. Danach wurden ihnen einzelne Buchstaben für 2 Sekunden eingeblendet. Diese konnten entweder klar erkennbar oder visuell maskiert sein. Diese Blöcke wurden den Probanden 7 Minuten lang präsentiert. Die Probanden mussten mit einem manuellen Knopfdruck entscheiden, ob dieser Buchstabe unter den ersten sechs bereits gezeigt worden war. Verschiedene Schwierigkeitsstufen erlaubten Reaktionszeit, Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistung zu errechnen. Die Personen wurden anschließend in eine Gruppe mit hoher und mit weniger hohen Gedächtnisleistung unterteilt. Für die Dopamin positive, mit hoher Gedächtnisleistung assoziierte Kontrollgruppe, konnte keine Verbesserung bei oben genanntem Test gezeigt werden. Hingegen ergab sich für die im Vorfeld mit niedrigerer Gedächtnisleistung assoziierter Gruppe ein deutlich besseres Ergebnis im Vergleich zu der Placebogruppe (Wallace et al., 2011).

Eine Studie von Mozley et al. an 30 männlichen und 36 weiblichen Probanden zeigte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen verbaler Lernfähigkeit und dem striatalen Dopamin-transportervorkommen (DAT) (Mozley et al., 2001).

Guo und Kollegen untersuchten 2006 eine Assoziation zwischen dem IQ und dopaminergen Rezeptorvorkommen im Striatum (D2-, D3- Rezeptor). Sie ermittelten bei 64 gesunden Probanden (35 männlich, 29 weiblich) mit Hilfe von SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) das Rezeptorvolumen im Striatum und führten anschließend an allen Probanden den Intelligenztest nach Wechsler in seiner Revision von 1991 (HAWIE-R) durch. Als Ergebnis stellte sich eine altersabhängige Assoziation der D2, D3 Vorkommen im Striatum und dem Verbal-IQ heraus (Guo et al., 2006).

Chen et al., hatten 2005 ebenfalls die D2/D3-Rezeptordichte im Striatum bei 62 gesunden Probanden im Alter von 19-61 Jahren bestimmt. Die Messmethodik war die gleiche wie bei Guo et al., 2006 und zeigte ebenso, dass der Verbal-IQ signifikant mit den striatalen D2/D3 Rezeptorbindungen korreliert und dass die DRD2- und DRD3-Dichte im Striatum mit dem Alter abnimmt (Chen et al., 2005).

Bei einer Studie an Schizophreniepatienten konnte gezeigt werden, dass das DRD2- und DRD3-Dopaminrezeptor Vorkommen im Striatum enge Assoziationen mit der feinmotorischen Kontrolle und der Fähigkeit zur Aufmerksamkeit hat (Yang et al., 2003, 2004).

2.4.6.2 PARK7 und Parkinson

Es ist davon auszugehen, dass PARK7 eines der verantwortlichen Gene für Morbus Parkinson ist. Sein Einfluss auf mitochondriale Funktionen, die Protein-Degradationskaskade in Proteasomen sowie die beschriebene Zellantwort auf oxidativen Stress spielen eine wichtige Rolle in dem degenerativen Prozess der Erkrankung (Hofer, Gasser 2004; Krebiehl et al., 2010). Morbus Parkinson ist eine langsam progressive neurologische Erkrankung, die zu den degenerativen Erkrankungen des extrapyramidalen-motorischen Systems gezählt wird. Sie ist nach der Alzheimer-Erkrankung die zweithäufigste neurologische Erkrankung und betrifft vor allem Menschen im 55. bis 65. Lebensjahr. Charakteristisch für die Erkrankung ist der Abbau und das Absterben neuronaler Zellen der Basalganglien bzw. der Stammganglien der Substantia nigra, welche Dopamin produzieren. Diese Nervenzellen steuern vor allem motorische Bewegungen, wie das Gehen, Laufen oder Schwimmen. In der Folge entsteht ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter Dopamin und Acetylcholin. Beide sind nötig für die Weiterleitung elektrischer Impulse zwischen einzelnen Nervenzellen. Das Fehlen einer von beiden führt zu einer Einschränkung der motorischen, psychischen, sensorischen und vegetativen Bereiche. Aufgrund des für die Erkrankung typischen Absterbens neuronaler dopaminproduzierender Zellen der Basalganglien, kann auch von einem Einfluss der Erkrankung auf kognitive Fähigkeiten geschlossen werden. Insbesondere betrifft dies die Bereiche, räumliches Sehen, Handlungsfähigkeit und sprachunabhängiges Gedächtnis (Katzen, 1998).

Die Kardinalsymptome der Erkrankung sind Rigor, Tremor, Bradykinese/Akinese, posturale Instabilität. Seit 2008 wird noch von weiteren Symptomen wie Depression, Psychosen, Demenz und der Störung des Geruchssinns ausgegangen (Weintraub et al., 2008). Lange Zeit galt die Auffassung, dass die Erkrankung das Ergebnis von Umwelteinflüssen sei (Pankratz, Foroud, 2007). Erst die Entdeckung einer Mutation in dem Gen, welches für das Protein α -Synuclein kodiert (Polymeropoulos et al., 1997) war der Auslöser für weiterführende genetische Forschungen. α -Synuclein ist ein Bestandteil der Lewykörper, deren Auftreten das zweite pathologische Kardinalsymptom kennzeichnen.

Für das Parkinson Syndrom konnten Gene identifiziert werden deren Pathogenese eine eindeutige Assoziation aufweisen. Hierzu zählen die autosomal-rezessiv vererbten Mutationen in den Genen PARK2 (PARKIN), PARK6 (PINK), PARK7 (DJ-1) und PARK9 (ATP13A). Autosomal dominant vererbt sind Mutationen im Alpha-Synuclein-Gen PARK1, PARK4 und im PARK8 (LRRK-2) Gen. Weitere autosomal-dominant vererbte Gene, PARK17 (VPS 35) und PARK18 (EIF4GI) wurden 2011 lokalisiert (Vilarino-Güell et al., 2011; Chartier-Harlin et al., 2011).

Bisher identifizierte Gene werden nach ihrer Entdeckung klassifiziert und benannt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Überblick PD-assoziiierter Loci (PARK) und Gene

Gen	Locus	Klinische Charakteristika	Proteinfunktion	Referenz
PARK1	4q21	Ähnlich des sporadischen PS, häufig kognitive, psychiatrische Beeinträchtigung	Stabilisierung und Freisetzung synaptischer Vesikel	Hatano et al., 2009
PARK2	6q25	Häufig Dystonie zu Beginn, Dopainduzierte Fluktuation, langsame Progression	Ubiquitin Ligase	Hatano et al., 2009
PARK3	2p 13	ähnlich des sporadischen PS	unbekannt	Gasser et al., 1998
PARK4	4q21	Schwerwiegendere Progression, Demenz, autonome Dysfunktion in Triplikationen	Stabilisierung und Freisetzung synaptischer Vesikel	Hatano et al., 2009
PARK5	4p 14	ähnlich des sporadischen PS	Ubiquitin hydrolase/ligase	Karic et al., 2011
PARK6	1p35	ähnlich Park2	Mitochondriale Protein Kinase	Pridgeon et al., 2007
PARK7	1p36	langsame Progression	Oxidative Stressantwort	Kahle et al., 2009
PARK8	12q 12	ähnlich des sporadischen PS	Zytosolische Proteinkinase	Paisan-Ruiz et al., 2005; Zimprich et al., 2004
PARK9	1p36	Parkinsonismus, Spastik, Blickparese, Demenz	unbekannt	Park et al., 2011
PARK10	1p32	ähnlich des sporadischen PS	Insulin Rezeptor Signaltransduktion	Hicks et al., 2002
PARK11	2q36	ähnlich des sporadischen PS	Ubiquitin Ligase	Bonifati, 2009
PARK12	Xq	unbekannt	unbekannt	Brockmann et al., 2010
PARK13	2p 13	ähnlich des sporadischen PS	Mitochondriale Protein Kinase	Krüger et al., 2011
PARK14	22q13.1	Dystonie-Parkinsonismus, Pyramidenbahnzeichen, kognitive Beeinträchtigung	Phospholipase	Yoshino et al., 2010
PARK15	22q12	Parkinson, Spastik, Demenz	Proteinligase	Shi et al., 2011
PARK16	1q32	ähnlich des sporadischen PS	β-Glucocerebrosidase	Hruska et al., 2008

(Fortsetzung)

Gen	Locus	Klinische Charakteristika	Proteinfunktion	Referenz
PARK17	16q11.2	ähnlich des sporadischen PS	unbekannt	Wider et al., 2008
PARK18	3q27.1	ähnlich des sporadischen PS	unbekannt	Chartier-Harlin et al., 2011
PARK19A	1p31.3	ähnlich des sporadischen PS	unbekannt	Edvardson et al., 2012; Koroglu et al., 2013
PARK19B	1p31.3	ähnlich des sporadischen PS	unbekannt	Olgiati et al., 2016
PARK20	21q22.11	ähnlich des sporadischen PS	unbekannt	Krebs et al., 2013; Quadri et al., 2013
PARK21	3q22	ähnlich des sporadischen PS	unbekannt	Vilamino-Guell et al., 2014
PARK22	7p11.2	ähnlich des sporadischen PS	unbekannt	Funayama et al., 2015
PARK23	15q22.2	ähnlich des sporadischen PS	unbekannt	Lesage et al., 2016

Nicht bekannt: Suszeptibilitätslokus aus Kopplungsstudien, Gen unbekannt

2003 wurde PARK7 mit Morbus Parkinson in Verbindung gebracht. Bonifati und Dekker identifizierten zwei Mutationen, welche eindeutige Hinweise auf einen Zusammenhang mit Morbus Parkinson brachten (Bonifati et al., 2003b; Dekker et al., 2003c). Bonifati entdeckte 2003 eine Deletion in einer niederländischen Familie. Diese betrug 14kb und umfasste die Exons 1-5 (Bonifati et al., 2003b). Die zweite Mutation, eine Punktmutation, fand sich in einer italienischen Familie. Sie befand sich an Stelle L166P in der G-Helix. Hierbei war ein Leucin durch ein Prolin ersetzt. Beiden gemeinsam war das verfrühte Auftreten der Erkrankung zwischen dem 27. und 40. Lebensjahr.

In aktuelleren Studien wird die Rolle von PARK7 als Biomarker für die sporadische Form des Parkinson diskutiert. Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zeigen betroffene Patienten ein geringeres Vorkommen dieses „Anti-Stress-Proteins“ im Liquor (Hong et al. 2010). Eine Auswertung ergab eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 70% für die Diagnose von Parkinson. Diese Werte sind vergleichbar mit denen von α -Synuclein (Hong et al., 2010).

2.4.7 PARK7 Tiermodelle (Knock-out)

Um die Wirkung von PARK7 bzw. die Konsequenz seines Verlustes besser verstehen zu können, wurden bereits verschiedene Tierstudien durchgeführt.

Mäuse

Mit Hilfe verschiedener Mausmodelle konnte gezeigt werden, dass PARK7 gegen Ischämien und Excitotoxizität nach einem Schlaganfall schützt (Aleyasin et al., 2007).

Eine Tierstudie von Kim et al. (2005b) zeigte, dass DJ1 Knock-out Mäuse einer normalen Entwicklung bezüglich der Anzahl an dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra unterliegen. Primär kortikale Neuronen scheinen jedoch gegenüber oxidativem Stress eine erhöhte Sensibilität zu zeigen. Nach Exposition mit dem mitochondrialen Toxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) konnte eine Abnahme der Gesamtaktivität und der Verlust striataler dopaminergischer Neuronen gegenüber einer Kontrollgruppe gezeigt werden. Es bestand die Annahme, dass DJ-1 gegen oxidativen Stress schützt. Das Neurotoxin wird für die Auslösung der Parkinson'schen Erkrankung verantwortlich gemacht, jedoch reicht der Verlust von DJ-1 nicht aus um eine PK hervorzurufen. Eine Schutzfunktion gegen die bekannten Parkinsontoxine MPTP *1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin* (Paterna et al., 2007) und Paraquat (Yang et al., 2007) wurde ebenfalls gezeigt.

Goldberg startete eine Versuchsreihe mit Knock-Out Mäusen, denen in PARK7 die Exons 2-5 fehlten. Alle Mäuse waren gesund und ein Fehlen von Dopamin in der SN (Substantia nigra) war nicht festzustellen. In weiterführenden elektrophysiologischen Studien und Verhaltenstests, konnte jedoch eine Hyperaktivität der Knock-Out Mäuse festgestellt werden. Diese führten die Autoren auf eine erhöhte Dopaminaufnahme durch Dopamintransporter zurück (Goldberg et al., 2005).

Eine Studie an Knock-Out Mäusen von Denenberg et al. (2004) zeigt eine erhöhte Lernfähigkeit und Erinnerungsvermögen nach 24 Stunden einer Dopamingabe (Denenberg et al., 2004).

In einer weiteren Studie an Knock-Out Mäusen konnte Wang et al., zeigen, dass ein Fehlen von PARK7 einen Einfluß auf den dopaminergen Signalweg im Hippocampus aufweist. Dies impliziert, dass PARK7 möglicherweise wichtig ist für den Erhalt von Gedächtnis und Kognition (Wang et al., 2008).

Rhesus Affen

Tests an anderen Tiergattungen wie z. B. den Rhesus Affen belegen, wie ein Abbau von Dopaminrezeptoren im PFC (präfrontaler Kortex) zu einer Verminderung der Gedächtnisleistung führt (Sawaguchi, Goldman-Rakic, 1991).

Fadenwürmer (Nematoden)

Auch bei Fadenwürmern, z.B. in der Familie der *C. elegans* wurde gezeigt, dass eine erhöhte Sensitivität und Angreifbarkeit durch Komplex-I-Inhibitoren wie Rotenon, bei PARK7 Knock-Out Würmern besteht. Das Sterben der Würmer konnte durch eine Kombinationsgabe von D- β -Hydroxybutyrat (D- β -HB) und Tauroursodeoxycholin acid (TUDCA) verhindert werden. Beide Substanzen in Kombination waren in der Lage, durch Inhibition von Komplex-I der Atmungskette, eine mitochondriale Fehlfunktion aufzuheben (Ved et al., 2005).

Zebrafische (Danio rerio)

Eine Expression von Dj-1 findet sich in einer frühen Entwicklungsphase im den dopaminergen Neuronen der Zebrafische (Bai et al., 2006). Veränderungen unter basalen Bedingungen lassen sich ähnlich der Mäuse nicht zeigen.

Ein Knock-out jedoch führt zu einer Erhöhung des oxidativen Stress, der auf eine veränderte Genexpression zurückzuführen ist (Bretaud et al., 2007).

3 Fragestellung

Ein Zusammenhang zwischen genetischer Veranlagung und der Ausprägung kognitiver Fähigkeiten gilt aus heutiger Sicht als gesichert (Plomin et al., 1999; Boomsma et al., 1993). Mit Hilfe von Assoziationsstudien gelingt es, auf molekularer Ebene nach verantwortlichen Genen für Merkmalsveränderungen in Bezug auf die Intelligenz zu suchen.

Das PARK7 Gen mit seiner ubiquitären Lokalisation und seinen zahlreichen Einflussfaktoren, wie zum Beispiel auf Zelltransformation, Transkription, Regulierung der mRNA, Regulierung der Zellstabilität, Interaktion mit dem Androgenrezeptor (AR) oder der Koordination der Zellantwort auf oxidativen Stress (Niki et al., 2003; Taira et al., 2004; Takahishi et al., 2001), gilt als interessantes Kandidatengen für die Kognition.

Vor allem die Regulation der Dopaminausschüttung durch PARK7 (Goldberg et al., 2005; Manning-Bog et al., 2007) scheint interessant, da eine Störung des dopaminergen Systems, neben Erkrankungen wie Morbus Parkinson, nicht- motorischen Symptomen wie Depressivität und vegetativer Regulationsstörungen, auch für kognitive Leistungsdefizite verantwortlich zeichnet (Braune et al., 1999; Cooper, Howell, 1993; Barili et al., 1998).

Ziel dieser Studie war es, Zusammenhänge zwischen Polymorphismen des PARK7 Gens und kognitiven Fähigkeiten zu untersuchen.

Es wurden hierfür 1072 Probanden, alle deutschstämmige Einwohner der Region München, mit Hilfe des Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene in seiner Revision von 1991 (Tewes, 1991) getestet und acht Polymorphismen des PARK7 Gens genotypisiert.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendurchführung

Die Studie wurde unter der Leitung von Prof. Dr. Rujescu an der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt. Alle Teilnehmer wurden über das Ziel des Studiendesigns, die Anonymisierung ihrer Daten, die Weiterverwendung ihrer Blutproben sowie ihre freiwilligen Teilnahme aufgeklärt. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde eingeholt.

4.2 Art der Studie

Es handelt sich bei der hier durchgeführten Studie um eine Assoziationsstudie.

Es soll untersucht werden, inwiefern genetische Variationen (SNPs) im Gen PARK7 Auswirkungen auf die Testergebnisse des Hamburg Wechsler Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE-R) haben.

4.3 Studienteilnehmer

In die Studie wurden 1072 Probanden eingeschlossen. Als Probanden wurde eine zufällige Stichprobe aus der Bevölkerung Münchens angeschrieben (Tabelle 8). Voraussetzung war eine deutsche Abstammung (Eltern und Großeltern mussten deutschstämmig sein). Verwandte wurden nicht in das Probandenkollektiv aufgenommen.

Die Auswahl der Probanden fand in einem mehrstufigen Auswahlverfahren statt, um Teilnehmer mit neuropsychiatrischen Erkrankungen ausschließen zu können.

Tabelle 8: Beschreibung der Probandengruppe nach Geschlecht und Schulabschluss

Geschlecht n (%)		Schulabschluss n (%)		Gesamt n
Männlich	Weiblich			
505 (47,1%)	567 (52,9%)	249 (23,2%)	Hauptschule	1072
		353 (32,9%)	Realschule	
		470 (43,8%)	Abitur	

Die Auswahl der geeigneten Teilnehmer erfolgte nach Rücksendung des Anschreibens durch ein Auswahlverfahren mit mehreren Komponenten. Zu Beginn wurde ein Telefonscreening durchgeführt, bei welchem den Teilnehmern gezielte Fragen in Bezug auf ihre Nationalität, einer aktuellen Medikamenteneinnahme sowie dem Vorliegen einer neuropsychiatrischen Erkrankung gestellt wurden. Die gleichen Fragen wurden zur Verwandtschaft 1. - 3. Grades gestellt. All diese Punkte waren bei Auffälligkeit auch gleichzeitig Ausschlusskriterien.

Im Anschluss erfolgte die Zusendung eines Anamnesebogens, welcher von dem Teilnehmer zu Hause ausgefüllt wurde. Die Ergebnisse dieser weiteren Befragung der Teilnehmer gingen dabei wesentlich detaillierter auf die Erfassung der medizinischen und psychiatrischen Krankheitsgeschichte der Testperson ein. Es mussten allgemeine Angaben bezüglich Alter, Geschlecht, Geburtsdatum, Geburtsort, Nationalität, Größe und Gewicht zu der jeweiligen Person erfolgen. Weiterhin mussten Fragen zu seiner Lebensgeschichte beantwortet und wiederum Auskunft über neuropsychiatrische Erkrankungen gegeben werden. Eine Raucheranamnese wurde ebenfalls erhoben.

Ein weiterer Abschnitt des Fragebogens beinhaltete Fragen zur Gesundheit seiner Familie. Nachdem dieser Teil der Anamnese auf Vollständigkeit und neuropsychologischer Unbedenklichkeit geprüft worden war, konnte der Proband nun für ein ausführliches Interview in die Klinik eingeladen werden. Nachfolgend ist die zeitliche Abfolge des durchgeführten Termins mit psychologischen Tests aufgeführt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Aufbau des Termins mit klinischem Interview

1. Körperliche Untersuchung
2. Mini-Mental.State (MMST) > 60 Jahre
3. Wortschatztest (WST)
4. Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991 (HAWIE-R)
5. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID I und SKID II)
6. Family History Assessment Modul (FHAM)
7. Anamnese II Fragebögen

4.4 Klinisches Interview

4.4.1 Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung wurden anamnestisch studienrelevante Vorerkrankungen abgefragt. Es erfolgte ein Hörtest (Fingerraspeln) und ein Test der Manumotorik (Hände schütteln, Finger spreizen, Gegenhalten). Hinweise auf neuropsychiatrische Erkrankungen sollten sich durch Fragen nach dem Sehen, Riechen, Fühlen, Bewegen ergeben.

Eine nachfolgende neurologische Untersuchung beinhaltete neben der Prüfung auf Parkinsonzeichen, eine Testung der Gehirnnerven, der Reflexe und der Koordination (Finger-Nase-Versuch, Finger-Finger-Versuch, Romberg-Stehversuch, Seiltänzerengang).

4.4.2 Mini Mental State Test

Bei über 60 Jährigen Probanden wurde zum Ausschluss kognitiver Defizite der Mini Mental State Test (MMST) durchgeführt. Er beinhaltet 33 Fragen und erfasst dabei Orientierungsfähigkeit, Merkfähigkeit, Sprache, Aufmerksamkeit und Erinnerungsfähigkeit (Folstein et al., 1975, Folstein et al., 1983).

Der Proband kann maximal 30 Punkte erzielen. Das Erreichen von weniger als 26 Punkten lässt den Rückschluss auf ein kognitives Defizit zu und bedarf weiterer Abklärung. Diese Probanden wurden von der weiteren Studie ausgeschlossen.

4.4.3 Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM-IV

Das Strukturierte Klinische Interview nach DSM-IV, kurz „SKID“, ist ein semistrukturiertes klinisches Interview, welches zur Hilfe genommen wird um ausgewählte Symptome, Syndrome und Diagnosen nach dem DSM-IV zu diagnostizieren. Es lässt sich unterteilen in das SKID-I (Symptome und Syndrome der Achse I des DSM-IV) und das SKID-II (Persönlichkeitsstörungen nach der Achse II des DSM-IV) (Wittchen et al., 1997).

SKID I erlaubt die systematische Erfassung und Diagnostik der im DSM kodierten Störungen und Syndrome.

Dazu gehören:

- Affektive Syndrome
- Psychotische und assoziierte Syndrome
- Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen
- Angststörungen
- Somatoforme Störungen
- Essstörungen

In Studien wird das SKID mit befriedigenden psychometrischen Befunden bezüglich Anwendbarkeit, Reliabilität und Effizienz befundet (Wittchen et al., 1997).

Das SKID II ist ein halbstrukturiertes Verfahren und dient der Diagnostik nachfolgender Persönlichkeitsstörungen nach dem DSM-IV.

- Selbstunsichere, Dependente und Zwanghafte Persönlichkeitsstörung
- Antisoziale, Borderline, Histrionische und Narzisstische Persönlichkeitsstörung
- Paranoide, Schizoide und Schizotypische Persönlichkeitsstörung

Zeigte der Proband auffällige Ergebnisse, wurden diese mit der Studienleitung besprochen und der Proband gegebenenfalls ausgeschlossen.

4.4.4 Family History Assessment Module (FHAM)

Der Family History Assessment Module ist ein Fragebogen zur Erfassung psychiatrischer Erkrankung von Angehörigen des Probanden (Rice et al., 1995). Einbezogen darin ist der Verwandtschaftsgrad 1. – 3. Grades.

Folgende psychiatrischen Diagnosen werden beurteilt:

- Alkoholabusus und -missbrauch
- Drogen- und Medikamentenabusus
- Depression

- Manie
- Schizophrenie
- Antisoziale Störung
- Neurotische Störung
- Psychiatrische Behandlungen (ambulant und stationär)
- Suizidversuche oder vollendete Suizide

War ein Angehöriger 1. - 3. Grades in einem dieser Punkte auffällig, konnte dies nach Rücksprache mit der Studienleitung zum Ausschluss des Probanden von der Studie führen.

4.4.5 MMPI-2

Nach Ende des klinischen Interviews wurden dem Teilnehmer weitere Fragebögen ausgehändigt, welche er zu Hause ausfüllen sollte. Diese enthielten das MMPI-2 (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2*).

Das MMPI wurde 1943 von Hathaway und McKinley publiziert und ist der am häufigsten verwendete klinische Persönlichkeitstest der klinischen Psychologie und Psychiatrie. Die heute verwendete Version der MMPI-2 geht auf das Jahr 2000 zurück.

Es besteht aus 567 Fragen, die jeweils mit „Trifft zu“ oder „Trifft nicht zu“ zu beantworten sind. Ziel ist es, ein Persönlichkeitsbild oder eine Diagnose psychiatrischer Störung zu erstellen. Ein Ausschluss bei Auffälligkeit erfolgte ausschließlich nach einem weiterführenden Gespräch durch einen ausgebildeten Psychiaters und auf Anweisung der Testleitung.

4.4.6 Wortschatztest

Der Wortschatztest (WST) ist ein Instrument zur schnellen Abklärung des sprachlichen Intelligenzniveaus. Er besteht aus 42 Zeilen mit ansteigender Schwierigkeit. Jede Zeile wiederum aus 5 Distraktoren und dem zu suchenden Zielwort. Diese 42 Zielwörter gilt es ohne zeitliches Limit zu markieren. Der Wortschatztest kann ab einem Alter von 16 Jahren eingesetzt werden und gilt dann als altersunabhängig (Herzfeld, 1994).

4.4.7 Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene

Zur Feststellung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Probanden wurde der Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991 (HAWIE-R) (Terres, 1991) herangezogen. Der HAWIE-R ist eine Weiterentwicklung der erstmaligen deutschen Übersetzung des HAWIE von 1956 und lässt sich zurückführen auf die „Wechsler Adult Intelligence Scale“ (WAIS), entwickelt im Jahr 1955 von Wechsler.

Der HAWIE-R besteht aus 11 Untertests, welche sich aufteilen in einen Handlungsteil und einen Verbalteil (Tabelle 10). Diese wechseln sich in der Testdurchführung jeweils ab. In den einzelnen Untertests werden Rohwerte vergeben, die anhand von vorgegebenen Tabellen in Wertepunkte A (Abweichwerte von den zu erwartenden Werten der Altersgruppe 20 – 43 Jahre, die zur Bestimmung des IQ dienen), und Wertepunkte B (dienen nicht der IQ Bestimmung) umgewandelt werden. Jeweils addiert, ergeben sie mit Hilfe altersbezogener Wertpunkt-Tabellen einen Handlungs-IQ, einen Verbal-IQ und einen Gesamt-IQ-Wert.

Tabelle 10: Untertests des HAWIE-R

Verbalteil	Handlungsteil
Allgemeines Wissen	Bilderergänzen
Zahlennachsprechen	Bilderordnen
Wortschatz-Test	Mosaiktest
Rechnerisches Denken	Figurenlegen
Allgemeines Verständnis	Zahlen-Symbol-Test
Gemeinsamkeiten finden	

4.4.7.1 Verbalteil

Allgemeines Wissen

Dem Probanden werden 24 Fragen mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad gestellt. Ziel ist es, das Allgemeinwissen, welches ein Proband mit durchschnittlichen Bildungschancen erwerben kann, zu testen (Matarazzo, 1982).

Durch diese Fragen kann die Aufgeschlossenheit der Testperson gegenüber ihrer Umwelt und eigener kultureller Erfahrungen aufgezeigt werden (Zimmermann et al. 1973). Die Fragen beinhalten Gebiete wie zum Beispiel Politik, Geographie, Natur, Kunst, Wissenschaft. Jede

Frage wird mit 1 oder 0 Punkten bewertet. Bei 5 aufeinanderfolgend falsch beantworteten Fragen wird der Test abgebrochen und zum nächsten Untertest übergegangen. Die maximale Rohpunktzahl beträgt 24 Punkte. Eine Zeitbegrenzung gibt es nicht.

Zahlennachsprechen

Dieser Test besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil werden dem Probanden Zahlenreihen vorgesprochen, die sie dann in der richtigen Reihenfolge wiederholen soll. Die erste Zahlenreihe beginnt mit 3 Zahlen und verlängert sich nachfolgend immer um eine Zahl, bis max. 9 Zahlen. Zu jeder Zahlenlänge gibt es jeweils zwei Durchgänge. Ein Durchgang ist dann beendet, wenn der Proband an zwei aufeinanderfolgenden Durchgängen mit der gleichen Zahlenlänge nicht fehlerfrei ist. Im zweiten Teil, der auch stattfindet falls der Proband den ersten Teil nicht mit Erfolg absolviert hat, bekommt der Proband die Aufgabe, die Zahlenreihen rückwärts aufzusagen. Gewertet wird jeder Durchgang mit einem Punkt; maximal sind 28 Rohpunkte zu erlangen.

Ziel dieses Tests ist die Leistungsfähigkeit des Zahlengedächtnisses zu erfassen. Unzureichende Ergebnisse deuten daher weniger auf ein vermindertes intellektuelles Leistungsniveau, als viel mehr auf ein Mangel an Konzentrationsvermögen oder Testangst hin (Tewes, 1994). Einen Hinweis auf hirnorganische Erkrankungen und klinisch spezielle Defekte bei einem schlechten Abschneiden konnte Matarazzo zeigen (Matarazzo, 1982).

Wortschatztest

Der Proband hat die Aufgabe, insgesamt 32 Wörter in ansteigender Schwierigkeit zu erklären. Zum Beispiel lautet eine Frage: „Was bedeutet das Wort Parlament?“. Da bei diesem Test mehrere Lösungen richtig sein können, sind diese in einer Handanweisung aufgelistet. Für jede richtige Lösung bekommt der Proband wiederum einen Punkt. Bei fünf falsch erklärten Begriffen wird der Test abgebrochen. Der maximale Rohpunktwert liegt bei 32 Punkten.

Das Abschneiden bei diesem Untertest gilt als Richtwert für die allgemeine Intelligenz, da er vor allem Lernfähigkeit und sprachliche Informationsbreite des Probanden altersunabhängig widerspiegelt (Wechsler, 1964).

Rechnerisches Denken

Der Proband bekommt insgesamt 14 Kopfrechenaufgaben mit zunehmender Schwierigkeit gestellt. Bei den ersten 9 Aufgaben wird jeweils ein Punkt vergeben, bei den letzten 5

Aufgaben je nach Zeit bis zu zwei Punkten. Die Zeitobergrenze liegt bei 120 Sekunden. Der Test wird nach fünf aufeinanderfolgend falschen Antworten abgebrochen. Die Maximalrohpunktzahl liegt bei 19 Punkten.

Eine Frage könnte zum Beispiel lauten: „Wieviele Stunden braucht ein Fußgänger für 36 Kilometer, wenn er 3 Kilometer in der Stunde zurücklegt?“.

Die Leistung bei diesem Test ist stark abhängig von schulischer Bildung, wie auch beruflicher Erfahrung (Matarazzo, 1982). Ein Urteil über Arbeitsgedächtnis und allgemeine Intelligenz (Kaufmann, Lichtenberger, 1999) wie auch über die Konzentrationsfähigkeit des Probanden (Rapaport, 1953) kann getroffen werden.

Allgemeines Verständnis

Bei diesem Test werden dem Probanden 13 Fragen mit ansteigender Schwierigkeit zum Verständnis gestellt. Da es mehrere Antwortmöglichkeiten gibt, sind diese in der Handanweisung von Tewes (1994) aufgelistet und werden mit 0, 1 oder 2 Punkten bewertet. Ein Abbruch des Tests erfolgt nach 4 falsch oder nicht beantworteten Fragen.

Exemplarisch lautet eine Frage: „Was bedeutet das Sprichwort: Stille Wasser sind tief?“.

Maximal sind 26 Rohpunkte zu erlangen.

Da diese Fragen am wenigsten von einem „Übungseffekt“ beeinflusst werden, kann zum einen die Fähigkeit des logischen Denkens (Wechsler, 1939), das praktische Urteilsvermögen (Cohen, 1952) wie auch die Verwertung von Erfahrungen (Matarazzo, 1982) bewertet werden.

Gemeinsamkeiten finden

Der Teilnehmer bekommt 16 Wortpaare vorgegeben und soll von diesen jeweils den Oberbegriff bzw. die Gemeinsamkeit finden. Je nach Güte der Antwort kann er 0, 1 oder 2 Punkte erlangen. Zulässige Antworten sind wiederum in der Handanweisung beschrieben. Die maximal zu erzielende Rohpunktzahl liegt bei 32. Ein Abbruch des Tests erfolgt nach 4 aufeinanderfolgenden falsch beantworteten Fragen.

Eine Frage könnte zum Beispiel lauten: „Nennen Sie mir die Gemeinsamkeit von Fliege und Baum“.

Ziel des Tests ist es, sprachliches Ausdrucksvermögen (Furth, Milgram, 1965), allgemeines Abstraktionsvermögen sowie logisches Denken zu überprüfen (Wechsler, 1939; Matarazzo, 1982).

4.4.7.2 Handlungsteil

Bilderergänzen

Der Proband bekommt vom Interviewer 17 Bildvorlagen mit ansteigender Schwierigkeit, auf denen jeweils ein bedeutsamer Teil fehlt. Pro Bild hat er 20 Sekunden Zeit, die Lösung zu finden. Abbruchkriterien sind 3 falsch oder nicht beantwortete Fragen in Folge. Die Maximalrohpunktzahl liegt bei 17.

Ein Beispiel zu diesem Test wäre das Fehlen eines Griffes einer Türe.

Dieser Test prüft die Fähigkeit, wichtige von unwichtigen Details zu unterscheiden (Wechsler, 1939). Die Vertrautheit mit dem Objekt spielt hierbei eine maßgebliche Rolle (Matarazzo, 1982).

Bilderordnen

In diesem Untertest werden dem Proband 10 Bilderserien, die jeweils eine kleine Geschichte erzählen, in ungeordneter Reihenfolge vorgelegt. Ziel ist es, diese in einer vorgegebenen Zeit in eine logische Reihenfolge zu bringen. Die Zeit variiert zwischen 60 und 120 Sekunden. Bei der ersten Serie sind 2, bei allen weiteren bis zu 6 Punkte zu erreichen. Nach 4 aufeinander folgenden falsch gelegten Serien erfolgt der Abbruch des Tests. Die maximale Rohpunktzahl beträgt bei diesem Test 56.

Die Leistung hierbei ist abhängig von der Organisation der visuellen Wahrnehmung in Bezug auf den Grundgedanken und der Details (Tewes, 1994). Aspekte hinsichtlich der sozialen Intelligenz sind erkennbar (Matarazzo, 1982).

Mosaiktest

Der Test besteht aus 9 mehrfarbigen Würfeln und 9 Kärtchen mit Mustern, die mit den Würfeln rekonstruiert werden sollen. Die Seiten der Würfel, mit denen die Muster rekonstruiert werden sollen, bestehen aus 2 farbigen Flächen (rot und weiß), die durch die Diagonale der Eckpunkte getrennt sind. Dem Probanden werden nacheinander 9 Kärtchen mit Mustern vorgelegt. Die zu rekonstruierenden Muster haben steigende Schwierigkeitsgrade und damit verschiedene zeitliche Limits, in denen die Aufgabenstellung bearbeitet werden muss. Je nach Zeitgrenze können so für die ersten 2 Aufgaben bis zu 2 Punkte, für Aufgabe 3 und 4 maximal 6 Punkte und für die restlichen Aufgaben bis zu 7 Punkte vergeben werden. Die Maximalpunktzahl beträgt 51.

Dieser Untertest erteilt Auskunft über die Fähigkeit des Agierens unter Zeitdruck (Doppelt, Wallace, 1955), des problemlösenden Denkens (Davis et al., 1966) sowie für die klinische Diagnostik. Wechsler (1964) beschreibt eine deutlich schlechtere Leistung für Probanden mit Demenz oder solchen mit Verletzungen in bestimmten Hirnarealen.

Figurenlegen

Die Aufgabe besteht darin, Bilder aus größeren Puzzleteilen zusammenzulegen. Die Stoßkanten verlaufen jeweils gerade zueinander, die Zeit variiert je nach Bild zwischen 120 bis 180 Sekunden. Abhängig von der erreichten Zeit können für Figur I max. 4 Punkte, für Figur II max. 12 Punkte, für Figur III max. 10 Punkte und für Figur IV max. 11 Punkte erzielt werden. Die Höchstpunktzahl beträgt 41.

Bei diesem Test kann eine Aussage zur Fähigkeit der Wahrnehmung und Reproduktion konkreter Figuren getroffen werden (Matarazzo, 1982). Auch eine Analyse in Bezug auf die Qualität des Arbeitsstils ist möglich (Tewes, 1994).

Zahlen-Symbol-Test

Den Zahlen von 1 - 9 ist jeweils ein Symbol zugeordnet. Dem Probanden wird zunächst diese Zuordnung erläutert und er ergänzt dann eine Vorlage mit 100 Zahlen um ihr jeweils zugehöriges Symbol. Nach 90 Sekunden wird der Test abgebrochen. Die Auswertung erfolgt mittels einer Schablone. Für jede richtige Zuordnung erhält der Proband einen Punkt. Die maximal zu erreichende Rohpunktzahl beträgt 93.

Ein erfolgreiches Abschneiden bei diesem Test ist einerseits abhängig von der emotionalen Belastbarkeit des Probanden (Matarazzo, 1982), andererseits besteht ein Zusammenhang zur koordinativ motorischen Geschwindigkeit (Burik, 1950; Murstein, Leipold, 1961).

4.4.7.3 Testauswertung

Die Testauswertung erfolgt nach Kriterien, die in der Testanweisung und im Testprotokoll festgelegt sind. Die Summen der einzelnen Tests ergeben addiert die entsprechenden Rohwerte. Diese müssen in Wertepunkte umgerechnet werden, um eine Vergleichbarkeit der einzelnen Untertests zu gewährleisten. Das Ergebnis sind die Wertepunkte A und die Wertepunkte B.

Die Wertepunkte A entsprechen den Standardabweichwerten von den Erwachsenenwerten der Altersgruppe 20 - 34 Jahre und dienen der IQ-Bestimmung.

Der IQ-Wert wird nun in einer altersnormierten Tabelle abgelesen, wobei der Mittelwert 100 Punkte beträgt und die Standardabweichung 15 Punkte.

Über die Wertepunkte B kann ein Vergleich zu den Testergebnissen mit anderen Referenzgruppen dargestellt werden, wie zum Beispiel die Abweichung von Altersnormen oder Bildungsstandards. Entsprechende Tabellen liegen der Testauswertung bei.

Für jeden Probanden ergeben sich drei IQ-Werte. Den Verbal-IQ (Summe der Wertepunkte der 6 Untertests im Verbalteil), den Handlungs-IQ (Summe der Wertepunkte der 5 Untertests im Handlungsteil) und den Gesamt-IQ (Summe aller 11 Untertests).

Der Gesamt-IQ spiegelt das globale Leistungsvermögen des Probanden wider. Ein Unterschied zwischen den IQ-Werten von Handlungsteil und Verbalteil gibt Auskunft über verbal-theoretische oder praktische Begabung. Bei verminderter Leistung sollte stets eine weiterführende Analyse in Bezug auf milieuspezifische oder krankheitsbedingte Einflüsse vorgenommen werden (Tewes, 1994).

4.5 Laborverfahren

Zum Einsatz kommen standardisierte Laborverfahren der Sektion Molekulare und klinische Neurobiologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

4.5.1 DNA-Extraktion

Allen Studienteilnehmern wurde ca. 7 – 10 ml venöses Blut in EDTA Monovetten abgenommen. Mit einem anonymisierten Strichcode versehen, wurden diese bei –80°C gelagert. Die DNA-Extraktion erfolgte nach dem Protokoll des QIAmp DNA Blood Maxi Kit mit dem entsprechenden Kit (Qiagen, 2005).

Prinzip dieser Extraktionsmethode ist das Herauslösen der DNA durch eine Bindung der DNA an eine Silikagel-Membran mit Hilfe chaotroper Salze. Tabelle 11 zeigt die verwendeten Reagenzien zur DNA-Extraktion.

Tabelle 11: Verwendete Reagenzien zur DNA-Extraktion

Reagenz	Volumen	Hersteller
Qiagen Protease	500 µl	Qiagen
AL Puffer	12 ml	Qiagen
Ethanol (96-100%)	10 ml	Carl Roth GmbH, Karlsruhe
Puffer AW1 (Guanidin-HCL)	5 ml	Qiagen
Puffer AW2 (ethanolhaltig)	5 ml	Qiagen
AE Puffer (Tris-Puffer.>9.0)	1 ml	Qiagen
Reaktionsröhrchen	15 ml 50 ml	Sarstedt
Reaktionsgefäße mit Deckel	2 ml	Sarstedt
QIAamp Maxi Säulen	50 ml	Qiagen
Pipettenspitzen	Diverse Größen	Sarstedt

4.5.1.1 Vorbereitung und Zelllyse

Das tiefgefrorene venöse Blut wurde bei Zimmertemperatur aufgetaut und mittels 1x PBS-Pufferlösung auf ein Volumen von 10 ml gebracht.

Für die Zelllyse wurde das Blut zuerst mit 500 µl QIAGEN Protease versehen und vermischt, anschließend nach Zugabe von 12 ml AL Lysepuffer (Guanidin-HCL) für 2 Minuten auf einem Vortexer homogenisiert. Um einen maximalen Ertrag an DNA zu gewinnen, erfolgte eine dreißigminütige Inkubation in einem 70°C heißen Wasserbad.

4.5.1.2 Adsorption der DNA an die Silikagel-Membran

Zur Vorbereitung der Fällung wurde der DNA 10 ml Ethanol zugegeben und vermischt.

Damit die DNA sich an die Silikagel-Membran bindet, wurde die so vorbereitete Lösung auf die QIAamp Maxi Säule gegeben und jeweils bei 3000 rpm für 3 Minuten zentrifugiert.

Es erfolgt so eine selektive Bindung nur der DNA während RNA sowie andere Proteine ungebunden bleiben.

4.5.1.3 Reinigung und Elution der DNA

Für die Reinigung der DNA waren 2 Waschschrte nötig. In einem ersten Vorgang wurden unter Zugabe von 5 ml Puffer AW 1 mit anschließender Zentrifugation bei 4000 rpm für 2 Minuten nichtgebundene RNA- und Proteinreste beseitigt. In einem zweiten Schritt wurden Guanidiumsake unter Zugabe eines ethanolhaltigen, salzarmen Puffer AW 2 entfernt. Die anschließende Zentrifugation bei 4000 rpm dauerte 15 Minuten.

Da die DNA nur unter sauren Bedingungen an die Silikagel-Membran binden kann, wurde der pH-Wert unter Zugabe von 1,5 ml Tris-haltigem AE-Puffer (pH>9) angehoben. Nach anschließend zweifacher Inkubation für 2 Minuten bei Raumtemperatur und Zentrifugation für 5 Minuten bei 5000 rpm konnte die eluierte DNA jetzt für die PCR weiterverwendet werden. Überschüssige DNA wurde bei –80°C eingelagert.

4.5.2 Konzentrationseinstellung der DNA

Die Konzentrationseinstellung der DNA wurde mit der PicoGreen Methode durchgeführt. Das PicoGreen Reagenz ist ein fluoreszierender Farbstoff, der sich in doppelsträngige DNA einlagert. Nach Anregung mit Licht einer Wellenlänge von 480 nm kann eine Emission von Licht mit der Wellenlänge 520 nm gemessen werden. Deren Intensität ist direkt proportional zu der vorhandenen Menge an DNA.

Die Tabellen 12-14 listen die dafür verwendeten Materialien und Geräte auf.

Tabelle 12: Verbrauchsmaterialien

Materialien	Hersteller
96 well Platte	Greiner
Selbstklebende Aluminiumfolie	Eppendorf
50 ml konische PP-Röhrchen	Sarstedt

Tabelle 13: Reagenzien

Reagenzien	Hersteller
Clontech Human Genomic DNA 100 ng/μl	Clontech
1x TE, pH 7,4	Tris Base, EDTA (Roth)
Pico Green dsDNA quantitation reagent	Molecular Probes

Tabelle 14: Geräte

Geräte	Hersteller
Vortexer Reax	Heidolph
Janus Automated Workstation	Perkin Elmer
PC Optiplex GX 620 Pentium 4 HT	Dell
Victor Plattenreader	Perkin Elmer

Die genaue Mengenbestimmung erfolgt durch Abgleich mit einer DNA-Verdünnungsreihe bekannter Konzentration. Diese Verdünnungsreihe wird hergestellt, indem 100 μl einer DNA-Lösung mit einer Konzentration von 100 μl autoklaviertem destilliertem Wasser gemischt werden. Mit jeder weiteren Verdünnung findet eine weitere Halbierung der Konzentration statt.

Tabelle 15 stellt die sich ergebenden Konzentrationen dar. Die Position H1 wird zur Referenzwertbestimmung verwendet.

Tabelle 15: Konzentrationen der Verdünnungsreihe

Position	Konzentration
A1	100,0000 (ng/ μl)
B1	50,0000 (ng/ μl)
C1	25,0000 (ng/ μl)
D1	12,5000 (ng/ μl)
E1	6,2500 (ng/ μl)
F1	3,1250 (ng/ μl)
G1	1,5262 (ng/ μl)
H1	0,0000 (ng/ μl)

Die DNA Stammlösung wurde im Verhältnis 1:10 auf einer Abgene 96 *well plate* vorverdünnt (5 µl DNA und 45 µl dest., autoklaviertes Wasser). Diese ist notwendig da eine höher konzentrierte DNA zwar den Vorteil bietet, stabiler für die Langzeitlagerung zu sein, andererseits übersteigt bei zu hoher Konzentration die Messung den Messbereich.

Duplikate von jeweils 5 µl der Standardreihe sowie der zu untersuchenden vorverdünnten DNA Lösung (Stammlösung) wurden nun zusammen mit 50 µl H₂O (autoklaviert und destilliert) von einem Roboter (Janus Automated Workstation, Perkin, Elmer) in Spalte 1 und 2 auf einer 96 *well flat bottom plate* in Duplikaten angelegt. Pro Vertiefung wurde zu jeder vorverdünnten DNA 145 µl der photosensiblen PicoGreen Lösung (5 µl Picogreen / ml 1 x TE) gegeben.

Die Messplatte wurde nun mit Hilfe eines Grippers in den Victor 3 Multilabel Counter 1420 geführt. Permanente Bewegungen (30s in Doppelkreisen) sollten eine gleichmäßige Durchmischung gewährleisten. Die Anregung im Fluoreszenzmessgerät wurde nach 5 Minuten Inkubationszeit mit einer Wellenlänge von 485 nm gestartet, die Messung bei 535 nm. Die Messzeit betrug pro *well* 0,1 Sekunden. Die so ermittelten Messwerte wurden direkt an einen Rechner (PC Optiplex GX 620 Pentium 4 HAT, Dell) weitergeleitet, der die Mittelwerte der Duplikate und die jeweils benötigten Mengen von DNA-Lösung und destilliertem, autoklaviertem H₂O berechnete, welche für eine Konzentrationsanpassung auf 50 ng / µl nötig waren. Ein Endvolumen von 500 µl für jeden Probanden wurde bei –80°C gelagert.

4.5.3 Genotypisierung

4.5.3.1 iPLEX-Verfahren

Die Genotypisierung erfolgte mit Hilfe des iPLEX-Verfahrens. Dieses beruht auf dem Prinzip der Einzelbasenextension (Single Base Extension = SBE).

In Verbindung mit der MALDI TOF MS (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry) kann eine automatisierte reproduzierbare Genotypisierung bei sehr hoher Genauigkeit erfolgen. Das iPLEX-Verfahren lässt sich in 3 Einzelschritte unterteilen. Eine konventionelle PCR, eine sich anschließende modifizierte PCR (auch iPLEX-Reaktion genannt) und eine abschließende Massenmessung im MALDI TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry) Massenspektrometer.

Konventionelle PCR:

Mit Hilfe der konventionellen PCR erfolgt eine Vervielfältigung der genomischen Bereiche, welche die zu bestimmenden SNPs flankieren.

Tabelle 16: Reagenzien der initialen PCR

Reagenz (Hersteller)	Volumen/well
Autoklaviertes H ₂ O (Purelab ultra, ELGA)	1,850 µl
PCR Puffer mit MgCL ₂ (Qiagen)	0,625 µl
MgCL ₂ 25 mM (Qiagen)	0,325 µl
dNTP Mix 25 mM (Abgene)	0,100 µl
Primer Mix, je 500 nM (Qiagen)	1,000 µl
Genomische DNA 5 ng/ µl	1,000 µl
Hotstar Taq-Polymerase 5U/µl	0,100 µl

Nach Erstellung eines Mastermix (Tabelle 16) wurde dieser mit Hilfe eines Pipettierroboters (Microlab, Hamilton), auf vier 96 *well* Platten (Abgene, Hamburg) pipettiert und anschließend in vier Schritten auf eine 384 *well* Plate übertragen. Aus den im 96 *well* Format vorliegenden DNA-Lösungen wurden ebenfalls mit dem Pipettierroboter jeweils 2,5 µl (12,5 ng) in die Vertiefungen der 384 *well* Plate Mastermixplatte überführt.

Nach Abzentrifugation erfolgte die PCR in einem Thermocycler (GeneAmp, PCR System PCR 9700, Applied Biosystems).

Die initiale Denaturierung erfolgte nach Erhitzung auf 94°C für 15 Minuten. Um die Einzelstränge zu zerlegen, wurden die Proben in jedem Zyklus für 20 Sekunden auf 94°C gehalten.

Im nächsten Schritt erfolgte das Abkühlen auf 55°C (Annealing), wodurch sich die *forward*- und *reverse* Primer an die Einzelstränge anlagerten. Tabelle 17 zeigt die verwendeten Primersequenzen.

In einem dritten Schritt wurde die Temperatur wieder auf 72°C erhöht, was eine effiziente Syntese des komplementären DNA-Strangs durch die Taq-Polymerase nach sich führte (Elongation).

Um eine ausreichende Vervielfältigung der DNA-Ausgangsmenge zu bekommen, wurden diese Schritte 45 mal wiederholt.

Um nicht eingebaute Nukleotide zu beseitigen wurde das Reaktionsprodukt mit Shrimp Alkalischer Phosphatase (SAP, Sequenom, San Diego) in nachfolgender Zusammensetzung (Tabelle 18) dephosphoryliert.

Tabelle 17: Primersequenzen

SNP	forward-PCR Primer	reverse-PCR Primer	LÄNGE
rs161807	*CAGACCCCTTCTCTAACAAC	*CTGTATGTTTGGTAAGAGCC	100
rs178932	*GTTGCCATGGAAGTAAGCTG	*GGACTGTATTCATCGACATC	83
rs225092	*CCGTAGCTGTTACAAACAGG	*GAGCTATAAATCAGGACTTGG	125
rs225119	*GGTGACTACCTGCTGTGGAG	*CCGGTTGGCTATTTCTTGGC	112
rs226242	*CAAGCCTCAGTCCTAGATTC	*CAGGACAAACTGACATGTGG	125
rs226251	*TAGAATGACTAGGCCGAAGG	*TACAAACTGGGACACTGGAG	100
rs226258	*CAAACAGTACTCAGCAGTGG	*CTGCTTCAGGATTGTTGGTG	104
rs4908488	*CCACAATCTACCCATTCTC	*GCACAAAGAAACCTACACAAG	94

*ACGTTGGATG, Massentag

Tabelle 18: Zusammensetzung des SAP-Mixes

Reagenz (Hersteller)	Volumen/Probe
Wasser (Sequenom, San Diego)	1,530 µl
10x SAP Buffer (Sequenom, San Diego)	0,170 µl
SAP-Enzym (Sequenom, San Diego)	0,300 µl
Gesamt	2,000 µl

Die Proben werden dafür bei 37°C für 20 Minuten inkubiert und anschließend für 5 Minuten auf 85°C erhitzt um die Phosphatase zu deaktivieren.

Die iPLEX-Extensionsreaktion

Die iPLEX-Reaktion unterliegt dem Prinzip der Einzelbasenextension. Der Unterschied zur klassischen PCR liegt darin, dass statt dNTPs nun ddNTPs (Didesoxynukleotide) zugemischt werden. Diese verlängern jeden Extensionsprimer (Tabelle 19) nur um eine spezifische Base, welche aufgrund einer angehängten funktionalen Gruppe eine ganz spezifische Masse mit sich bringt. Die Unterscheidung, um welche Base der Primer verlängert wurde, erfolgte in der später folgenden Massenspektrometrie.

Die Zusammensetzung des iPLEX-Mastermix ist Tabelle 20 zu entnehmen.

Tabelle 19: Sequenzen der Extensionsprimer

SNP ID	Extensionsprimer
rs161807	ccagGTTTGGTAAGAGCCTCTTGATTTT
rs178932	ACATCTGTTCATAACGGT
rs225092	gggCTTGGTCTGAAACTGACA
rs225119	catgCCAAACTGGGACTCTT
rs226242	atgcAACAACTCAGCCCCAA
rs226251	ttggCCTAGTCATGCTGACTAC
rs226258	GACTTCCCTCACCTAGCTTC
rs4908488	AACCTACACAAGAATACGTATTAC

Tabelle 20: Zusammensetzung des iPLEX-Mastermix

Reagent	Volumen/Probe	Hersteller
Autoklaviertes H ₂ O	0,755 µl	Sequenom
iPLEX Puffer 10x	0,200 µl	Sequenom
iPLEX Abbruch-Mix	0,200 µl	Sequenom
iPLEX Enzyme	0,041 µl	Sequenom
Primer Mix (7 µM - 14 µM)	0,800 µl	Sequenom

Der iPLEX-Mix wird zusammen mit der durch klassische PCR vermehrten DNA nun in einem Thermocycler zur Reaktion gebracht.

Die initiale Denaturierung erfolgt durch Erhitzung auf 94 °C für 30 Sekunden.

In nachfolgenden Schritten werden die Proben bei 94 °C für 5 Sekunden denaturiert, bei 52 °C für 5 Sekunden anneal und bei 80 °C für 5 Sekunden extendiert.

Annealing und Extension werden in weiteren Arbeitsschritten 4 mal wiederholt bevor der Prozess wieder mit der Denaturierung bei 94 °C für 5 Sekunden beginnt.

Dieser Abfolgezyklus wird 40 mal wiederholt bevor die abschließende Extensionsreaktion bei 72 °C für 3 Minuten stattfindet.

Um einer Beeinträchtigung durch Ionen vorzubeugen, wurden die Extensionsprodukte vor der massenspektrometrischen Analyse mittels Clean Resin (Sequenom) unter Verwendung von *dimple plates* (Sequenom, San Diego) entsalzt.

4.5.3.2 MALDI TOF Massenspektrometrie

Mit Hilfe des MASS ARRAY POINT Nanodispenser (Sequenon, San Diego) wurden die Proben von einer 384 *well* Platte auf die Matrixpunkte eines SpectroChip übertragen. Um die Analytspektren kalibrieren zu können, wurde jedem SpectroCHIP ein Kalibrant, bestehend aus 3 definierten Substanzen bekannter Massen, zugefügt.

Die so vorbereiteten Chips wurden in das Autoflex MALDI- TOF Massenspektrometer (Bruker Daltonics, Bremen) überführt und unter Vakuum anschließend mit einem Laserimpuls (N_2 Laser: $\lambda = 337 \text{ nm}$) beschossen. Durch das Verdampfen des Probenmaterials entstanden Ionen, die in einem elektrostatischen Feld beschleunigt wurden. Deren Flugdauer innerhalb einer fest definierten Strecke ließ die Berechnung ihrer molekularen Masse zu. Die MALDI TOF Messung wurde mit der FlexControl Software (Bruker Daltonics, Bremen) gesteuert und mit Hilfe der TYPER Analyzer 3.3.0 Software (Sequenom) jedes DNA- Fragment analysiert.

4.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der PASW (Predictive Analytics SoftWare) Statistics 18.0 Software (Statistical Package for Social Sciences, Inc Chicago, 2009) und R (www.r-project.org) Version 2.13.0 durchgeführt.

Mittels des exakten Tests nach Fisher (Metha, Patel, 1986) wurde das Hardy-Weinberg-Equilibrium berechnet um die Verteilung der Genotypen zu prüfen. SNPs mit auffälliger Abweichung vom HWE werden fortan nicht mehr berücksichtigt, da ein Genotypisierungsfehler vorliegen könnte.

Die Bestimmung von Assoziationen der Allel- und Genotypverteilung mit dem IQ erfolgte mit multipler linearer Regression.

Ein Signifikanzniveau von $p < 0.5$ wurde als statistische Berechnungsgrundlage festgelegt, während $p < 0.1$ als Trend gewertet wurde. Adjustierte Mittelwerte sowie R-Quadratwerte wurden angegeben.

Das Linkage Disequilibrium wurde mit Haploview 4.2 (<http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/>) dargestellt. Scoretests einzelner Haplotypen wurden mit dem R Paket "haplo.stats" bestimmt, wobei 10000 Permutationen durchgeführt wurden.

5. Ergebnisse

5.1 Stichprobenbeschreibung

Für den Nachweis von Assoziationen zwischen kognitiven Leistungen und der Verteilung der Genotypen und den Polymorphismen rs4908488, rs226251, rs178932, rs226242, rs225092, rs161807, rs26258, rs225119 des PARK7 Gens, wurden in vorliegender Studie an 1072 Probanden der HAWIE-R (Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene in der Revision von 1991) sowie eine Genotypisierung durchgeführt. Tabelle 21 zeigt die Zusammensetzung der Probanden nach dem Geschlecht.

Tabelle 21: Aufteilung der Teilnehmer nach Geschlecht

Geschlecht	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
männlich	505	47.1
weiblich	567	52.9
gesamt	1072	100.0

Der Anteil weiblicher Probanden zeigt sich mit 52.9% gegen 47.1% männlicher Probanden erhöht. Zum Zeitpunkt der Testung war der jüngste Teilnehmer 19 Jahre alt, der älteste 79 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 46,65 Jahre. 23.2% der Probanden hatte einen Hauptschulabschluß, 32.9% einen Realschulabschluss und 43.8% Abitur. Schulbildung und Geschlecht wurden als statistische Covariablen in die Berechnung integriert.

5.2 Hardy-Weinberg-Equilibrium

Tabelle 22 zeigt eine Darstellung der untersuchten Polymorphismen im PARK7-Gen, ihre Lokalisation auf Chromosom 1, Genotypfrequenzen und die Abweichung vom Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) mit dem Fisher Exakt Text. Alle SNPs liegen im Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE).

Tabelle 22: Darstellung der untersuchten Polymorphismen des Park7-Gens auf Chromosom 1

SNP	Position	Genotypen	Genotyp-frequenz	HWE (F)	HWE (p-Wert)
rs4908488	8024592	CC CT TT	42 301 729	0,047	1,21E-01
rs226251	8024690	CC CT TT	344 511 217	0,033	2,92E-01
rs178932	8030300	AA AG GG	469 502 101	-0,061	5,23E-02
rs226242	8033468	AA AG GG	351 508 213	0,036	2,38E-01
rs225092	8036075	CC CG GG	351 508 213	0,036	2,38E-01
rs161807	8037496	AA AG GG	150 521 401	-0,028	3,66E-01
rs226258	8041352	GG GT TT	150 522 400	-0,029	3,66E-01
rs225119	8044361	CC CT TT	348 504 220	0,046	1,37E-01

Zur Überprüfung der Assoziation zwischen kognitiven Leistungen und den Polymorphismen rs4908488, rs226251, rs178932, rs226242, rs225092, rs161807, rs226258, rs225119 des PARK7- Gens wurde der Zusammenhang zwischen Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ und den Untertests des HAWIE-R mittels logistischer Regression berechnet (Tabellen 23 - 37).

5.3 Assoziation der Genotypverteilung mit den HAWIE-R Skalen

5.3.1 Gesamt-IQ, Verbal-IQ, Handlungs-IQ

Die Assoziation der untersuchten Polymorphismen mit dem Phänotypen Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ zeigt keine Signifikanz. Für den SNP rs178932 konnte ein Trend ($p=0,066$) in Bezug auf den Handlungs-IQ verzeichnet werden. Träger des Genotypen GG zeigten dabei schlechtere Leistungen als Träger der Genotypen AG und AA (Tabelle 23-25).

Tabelle 23: Ergebnisse für den Gesamt-IQ

SNP	Referenz- allel	p-Wert	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	R-Quadrat
rs4908488	C	7,63E-01	0,1950	0,6460	0,3548
rs226251	T	3,03E-01	0,5180	0,5029	0,3554
rs178932	G	2,77E-01	0,6081	0,5586	0,3555
rs226242	G	2,79E-01	0,5444	0,5028	0,3555
rs225092	G	2,78E-01	0,5461	0,5030	0,3555
rs161807	A	8,90E-01	0,0735	0,5296	0,3548
rs226258	G	8,89E-01	0,0743	0,5299	0,3548
rs225119	T	2,97E-01	0,5216	0,4998	0,3554

Referenzallel: seltener auftretendes Allel in der Stichprobe.

Tabelle 24: Ergebnisse für den Verbal-IQ

SNP	Referenz- allel	p-Wert	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	R-Quadrat
rs4908488	C	3,38E-01	0,6139	0,6401	0,3343
rs226251	T	3,40E-01	0,4759	0,4986	0,3343
rs178932	G	5,17E-01	0,3593	0,5539	0,3340
rs226242	G	2,87E-01	0,5314	0,4984	0,3345
rs225092	G	2,92E-01	0,5253	0,4986	0,3345
rs161807	A	8,36E-01	0,1086	0,5250	0,3338
rs226258	G	8,02E-01	0,1319	0,5252	0,3338
rs225119	T	3,40E-01	0,4733	0,4955	0,3343

Tabelle 25: Ergebnisse für den Handlungs-IQ

SNP	Referenz- allel	p-Wert	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	R-Quadrat
rs4908488	C	6,572E-01	-0,3080	0,6936	0,2025
rs226251	T	1,774E-01	0,7286	0,5398	0,2037
rs178932	G	6,629E-02	1,1015	0,5992	0,2049
rs226242	G	1,869E-01	0,7128	0,5398	0,2037
rs225092	G	1,840E-01	0,7178	0,5399	0,2037
rs161807	A	5,924E-01	-0,3045	0,5686	0,2026
rs226258	G	5,678E-01	-0,3251	0,5689	0,2026
rs225119	T	1,632E-01	0,7486	0,5365	0,2038

5.3.2 Untertests des HAWIE-R

5.3.2.1 Allgemeines Wissen

Die Assoziation der untersuchten Polymorphismen mit dem Phänotypen Allgemeines Wissen zeigt keinen signifikanten Zusammenhang (Tabelle 26).

Tabelle 26: Allgemeines Wissen

SNP	Referenz- allel	p-Wert	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	R-Quadrat
rs4908488	C	3,06E-01	0,1841	0,1799	0,3006
rs226251	T	5,09E-01	0,0926	0,1402	0,3002
rs178932	G	7,47E-01	0,0502	0,1557	0,2999
rs226242	G	5,69E-01	0,0800	0,1402	0,3001
rs225092	G	5,14E-01	0,0915	0,1402	0,3002
rs161807	A	8,34E-01	0,0309	0,1476	0,2999
rs226258	G	8,04E-01	0,0366	0,1477	0,2999
rs225119	T	5,06E-01	0,0927	0,1393	0,3002

5.3.2.2 Zahlennachsprechen

Die Assoziation der untersuchten Polymorphismen mit dem Phänotypen Zahlennachsprechen zeigt weder eine Signifikanz noch einen Trend (Tabelle 27).

Tabelle 27: Zahlennachsprechen

SNP	Referenz-allel	p-Wert	Regressions-koeffizient	Standard-fehler	R-Quadrat
rs4908488	C	7,522E-01	0,0624	0,1977	0,1752
rs226251	T	2,682E-01	0,1705	0,1539	0,1761
rs178932	G	2,235E-01	0,2081	0,1709	0,1763
rs226242	G	4,681E-01	0,1117	0,1539	0,1756
rs225092	G	4,542E-01	0,1152	0,1539	0,1756
rs161807	A	3,895E-01	-0,1395	0,1620	0,1757
rs226258	G	4,198E-01	-0,1308	0,1621	0,1757
rs225119	T	5,126E-01	0,1002	0,1530	0,1755

5.3.2.3 Wortschatztest

Die Assoziation der untersuchten Polymorphismen mit dem Phänotypen Wortschatztest zeigt keinen signifikanten Zusammenhang (Tabelle 28).

Tabelle 28: Wortschatztest

SNP	Referenz-allel	p-Wert	Regressions-koeffizient	Standard-fehler	R-Quadrat
rs4908488	C	2,308E-01	0,2675	0,2231	0,3764
rs226251	T	2,087E-01	0,2186	0,1738	0,3765
rs178932	G	2,187E-01	0,2375	0,1930	0,3764
rs226242	G	1,490E-01	0,2509	0,1737	0,3768
rs225092	G	1,546E-01	0,2475	0,1737	0,3767
rs161807	A	6,043E-01	0,0949	0,1830	0,3757
rs226258	G	5,840E-01	0,1003	0,1831	0,3757
rs225119	T	2,287E-01	0,2080	0,1727	0,3764

5.3.2.4 Rechnerisches Denken

Für die untersuchten Polymorphismen assoziiert mit dem Phänotypen Rechnerisches Denken konnten keine signifikanten Werte gefunden werden. Ebenso war kein Trend zu verzeichnen (Tabelle 29).

Tabelle 29: Rechnerisches Denken

SNP	Referenz-allel	p-Wert	Regressions-koeffizient	Standard-fehler	R-Quadrat
rs4908488	C	8,060E-01	0,0413	0,1683	0,1563
rs226251	T	9,914E-01	0,0014	0,1311	0,1563
rs178932	G	8,043E-01	0,0361	0,1456	0,1563
rs226242	G	7,258E-01	0,0460	0,1310	0,1564
rs225092	G	7,085E-01	0,0490	0,1311	0,1564
rs161807	A	6,373E-01	0,0651	0,1379	0,1565
rs226258	G	6,330E-01	0,0659	0,1380	0,1565
rs225119	T	5,900E-01	0,0702	0,1302	0,1565

5.3.2.5 Allgemeines Verständnis

Die Assoziation der untersuchten Polymorphismen mit dem Phänotypen Allgemeines Verständnis konnte weder Signifikanz noch einen Trend zeigen (Tabelle 30).

Tabelle 30: Allgemeines Verständnis

SNP	Referenz-allel	p-Wert	Regressions-koeffizient	Standard-fehler	R-Quadrat
rs4908488	C	7,256E-01	0,0557	0,1586	0,1709
rs226251	T	9,838E-01	-0,0025	0,1235	0,1708
rs178932	G	8,814E-01	0,0205	0,1372	0,1708
rs226242	G	6,662E-01	0,0533	0,1235	0,1710
rs225092	G	7,028E-01	0,0472	0,1235	0,1709
rs161807	A	4,410E-01	0,1002	0,1300	0,1713
rs226258	G	4,504E-01	0,0982	0,1301	0,1713
rs225119	T	8,043E-01	0,0304	0,1228	0,1709

5.3.2.6 Gemeinsamkeiten finden

Die Assoziation der untersuchten Polymorphismen mit dem Phänotypen Gemeinsamkeiten finden zeigt keinen signifikanten Zusammenhang (Tabelle 31).

Tabelle 31: Gemeinsamkeiten finden

SNP	Referenz-allel	p-Wert	Regressions-koeffizient	Standard-fehler	R-Quadrat
rs4908488	C	3,505E-01	0,1885	0,2018	0,2077
rs226251	T	6,761E-01	0,0657	0,1573	0,2072
rs178932	G	5,111E-01	-0,1148	0,1746	0,2074
rs226242	G	6,575E-01	0,0697	0,1572	0,2072
rs225092	G	7,141E-01	0,0576	0,1573	0,2071
rs161807	A	7,634E-01	-0,0498	0,1655	0,2071
rs226258	G	7,858E-01	-0,0450	0,1656	0,2071
rs225119	T	9,089E-01	0,0179	0,1563	0,2071

5.3.2.7 Bilderergänzen

Die Assoziation des Genotyps rs178932 mit dem Phänotypen Bilderergänzen zeigt einen signifikanten Wert ($p=0,016$). Die Träger des Genotypen GG zeigten schlechtere Leistungen als die Träger der Genotypen AA und AG. Trends weiterer Genotypen konnten nicht festgestellt werden (Tabelle 32).

Tabelle 32: Bilderergänzen

SNP	Referenz-allel	p-Wert	Regressions-koeffizient	Standard-fehler	R-Quadrat
rs4908488	C	6,234E-01	-0,0670	0,1364	0,2083
rs226251	T	1,476E-01	0,1538	0,1061	0,2097
rs178932	G	1,675E-02	0,2819	0,1177	0,2124
rs226242	G	2,158E-01	0,1314	0,1061	0,2093
rs225092	G	2,132E-01	0,1322	0,1062	0,2093
rs161807	A	5,270E-01	-0,0707	0,1118	0,2084
rs226258	G	5,172E-01	-0,0725	0,1118	0,2085
rs225119	T	1,962E-01	0,1364	0,1055	0,2094

5.3.2.8 Bilderordnen

Die Assoziation der Genotypenverteilung der Polymorphismen rs226251 ($p=0,041$), rs178932 ($p=0,025$), rs226242 ($p=0,030$) und rs225092 ($p=0,035$) mit dem Phänotypen Bilderordnen zeigt signifikante Werte. Die Genotypverteilung der SNPs rs161807 ($p=0,093$), rs226258 ($p=0,087$), rs225119 ($p=0,061$) zeigt einen Trend hinsichtlich des Phänotyps Bilderordnen. Abbildung 4 stellt die Signifikanz der untersuchten SNPs hinsichtlich des Phänotyps Bilderordnen dar (Tabelle 33).

Tabelle 33: Bilderordnen

SNP	Referenz-allel	p-Wert	Regressions-koeffizient	Standard-fehler	R-Quadrat
rs4908488	C	9,864E-01	-0,0083	0,4873	0,4237
rs226251	T	4,185E-02	0,7718	0,3788	0,4260
rs178932	G	2,521E-02	0,9427	0,4206	0,4264
rs226242	G	3,059E-02	0,8199	0,3786	0,4263
rs225092	G	3,535E-02	0,7981	0,3788	0,4261
rs161807	A	9,386E-02	-0,6690	0,3990	0,4252
rs226258	G	8,722E-02	-0,6833	0,3991	0,4253
rs225119	T	6,154E-02	0,7048	0,3766	0,4256

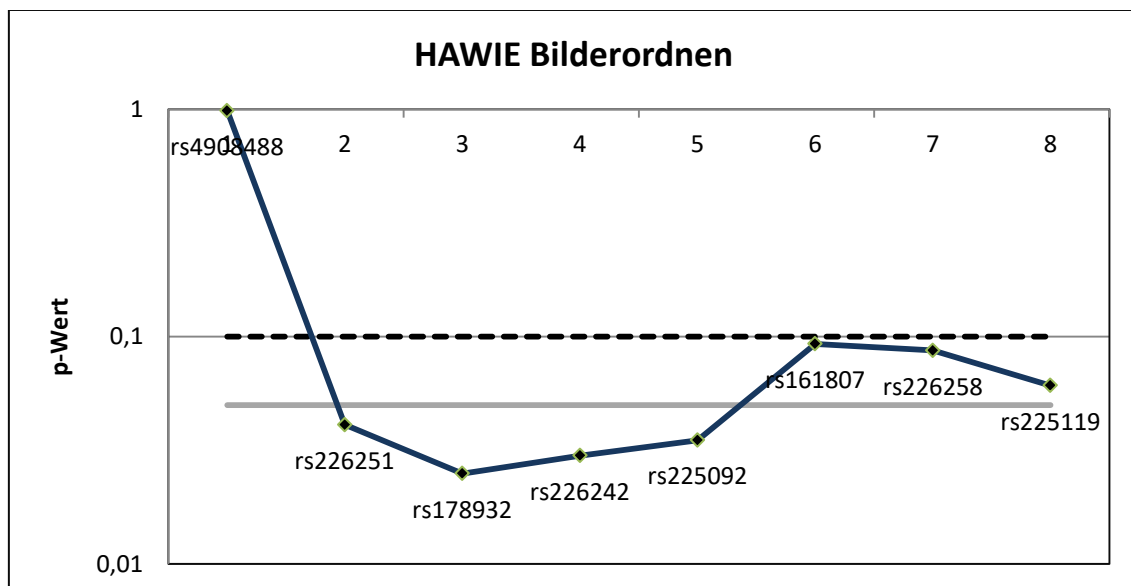


Abbildung 4: Assoziation der Genotypen der 8 SNPs im PARK7 Gen zum Phänotyp Bilderordnen

Graue Linie: Signifikanzniveau $p < 0,05$, gestrichelte Linie: Trendniveau $p < 0,1$. Die Polymorphismen sind in der Reihenfolge von 5' nach 3' auf dem Gen angeordnet.

Es zeigten jeweils Träger der Genotypen TT (rs226251, rs226258, rs225119) und GG (rs178932, rs226242, rs225092, rs161807) die besseren Leistungen im Test Bilderordnen (Tabelle 34).

Tabelle 34: Adjustierte Mittelwerte des Tests Bilderordnen

SNP	Adjustierte Mittelwerte					
	Genotyp 1		Genotyp 2		Genotyp 3	
rs4908488	CC	27,55	CT	27,56	TT	27,56
rs226251	CC	26,88	CT	27,65	TT	28,42
rs178932	AA	26,94	AG	27,88	GG	28,83
rs226242	AA	26,85	AG	27,67	GG	28,49
rs225092	CC	26,87	CG	27,66	GG	28,46
rs161807	AA	26,73	AG	27,40	GG	28,07
rs226258	GG	26,72	GT	27,40	TT	28,08
rs225119	CC	26,94	CT	27,64	TT	28,35

5.3.2.9 Mosaik-Test

Eine Assoziation der untersuchten Polymorphismen mit dem Phänotypen Mosaik-Test zeigt weder Werte hinsichtlich Trend noch Signifikanz (Tabelle 35).

Tabelle 35: Mosaik-Test

SNP	Referenz-allel	p-Wert	Regressions-koeffizient	Standard-fehler	R-Quadrat
rs4908488	C	9,654E-01	-0,0177	0,4065	0,3906
rs226251	T	2,243E-01	0,3848	0,3164	0,3914
rs178932	G	1,272E-01	0,5363	0,3513	0,3919
rs226242	G	1,850E-01	0,4196	0,3163	0,3916
rs225092	G	1,987E-01	0,4070	0,3164	0,3915
rs161807	A	2,590E-01	-0,3762	0,3331	0,3913
rs226258	G	2,578E-01	-0,3773	0,3332	0,3913
rs225119	T	2,110E-01	0,3935	0,3144	0,3915

5.3.2.10 Figurenlegen

Die Assoziation der untersuchten Polymorphismen mit dem Phänotyp Figurenlegen zeigte keine signifikanten Werte. Ein Trend konnte für die Genotypen rs4908488 ($p=0,052$), rs161807 ($p=0,083$) und rs226258 ($p=0,078$) nachgewiesen werden (Abbildung 5). Die Träger der Genotypen TT (rs4908488), AA (rs161807), GG (rs226258) zeigten dabei die jeweils besseren Leistungen (Tabelle 36).

Tabelle 36: Figurenlegen

SNP	Referenz-allel	p-Wert	Regressions-koeffizient	Standard-fehler	R-Quadrat
rs4908488	C	5,209E-02	-0,5515	0,2836	0,2588
rs226251	T	1,584E-01	-0,3121	0,2211	0,2575
rs178932	G	6,512E-01	0,1111	0,2458	0,2563
rs226242	G	2,460E-01	-0,2567	0,2211	0,2571
rs225092	G	2,501E-01	-0,2545	0,2212	0,2571
rs161807	A	8,354E-02	0,4029	0,2326	0,2582
rs226258	G	7,801E-02	0,4105	0,2327	0,2583
rs225119	T	2,291E-01	-0,2645	0,2198	0,2572

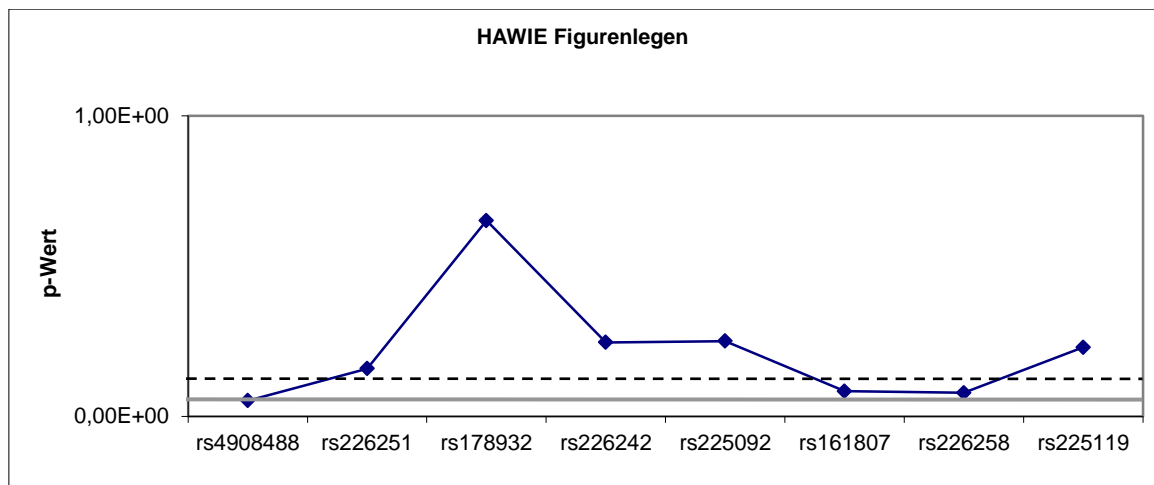


Abbildung 5: Assoziation der untersuchten Genotypen zum Phänotyp Figurenlegen

Graue Linie: Signifikanzniveau $p < 0,05$, gestrichelte Linie: Trendniveau $p < 0,1$. Die Polymorphismen sind in der Reihenfolge von 5' nach 3' auf dem Gen angeordnet

5.3.2.11 Zahlen-Symbol-Test

Die Assoziation der untersuchten Polymorphismen mit dem Phänotypen Zahlen-Symbol-Test zeigte keinen signifikanten Zusammenhang (Tabelle 37).

Tabelle 37: Zahlen-Symbol-Test

SNP	Referenz-allel	p-Wert	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	R-Quadrat
rs4908488	C	4,792E-01	0,3651	0,5157	0,5105
rs226251	T	1,668E-01	0,5553	0,4014	0,5111
rs178932	G	6,145E-01	-0,2248	0,4462	0,5104
rs226242	G	3,650E-01	0,3639	0,4015	0,5106
rs225092	G	3,412E-01	0,3825	0,4016	0,5107
rs161807	A	6,318E-01	-0,2027	0,4228	0,5104
rs226258	G	5,914E-01	-0,2272	0,4230	0,5104
rs225119	T	2,151E-01	0,4949	0,3990	0,5110

5.4 SNP rs178932

Der SNP rs178932 weist bezüglich Signifikanz und Trend die größte Assoziation auf. Es konnten signifikante Werte für die Phänotypen Bilderergänzen ($p=0,016$) und Bilderordnen ($p=0,025$) sowie ein Trend für den Phänotypen Handlungs-IQ ($p=0,066$) gezeigt werden.

Träger des Genotyps GG schnitten bei den Werten Gesamt-IQ, Handlungs-IQ und Verbal-IQ besser ab als Träger der Genotypen AA, oder AG (Abbildung 6). AA-Träger schnitten im Vergleich am schlechtesten ab.

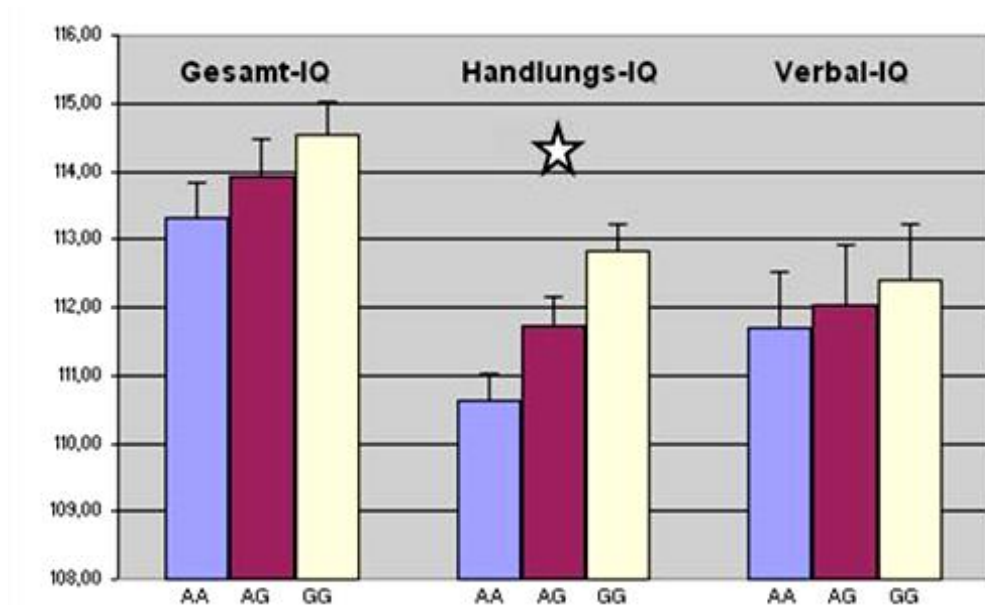


Abbildung 6: Assoziation der Genotypverteilung des PARK7 Polymorphismus rs178932 für den Gesamt-IQ, Handlungs-IQ und Verbal-IQ.

Angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

☆ = Trend

Die Ergebnisse der Untertests des HAWIE-R, assoziiert mit der Genotypverteilung des PARK7 Polymorphismus rs178932, zeigen keine durchgängig besseren oder schlechteren Ergebnisse für einen Genotypträger (Abbildung 7). Lediglich in den Untertests mit signifikanten Unterschieden (Bilderergänzen und Bilderordnen) schnitten jeweils die Träger der GG-Genotypen am besten ab.

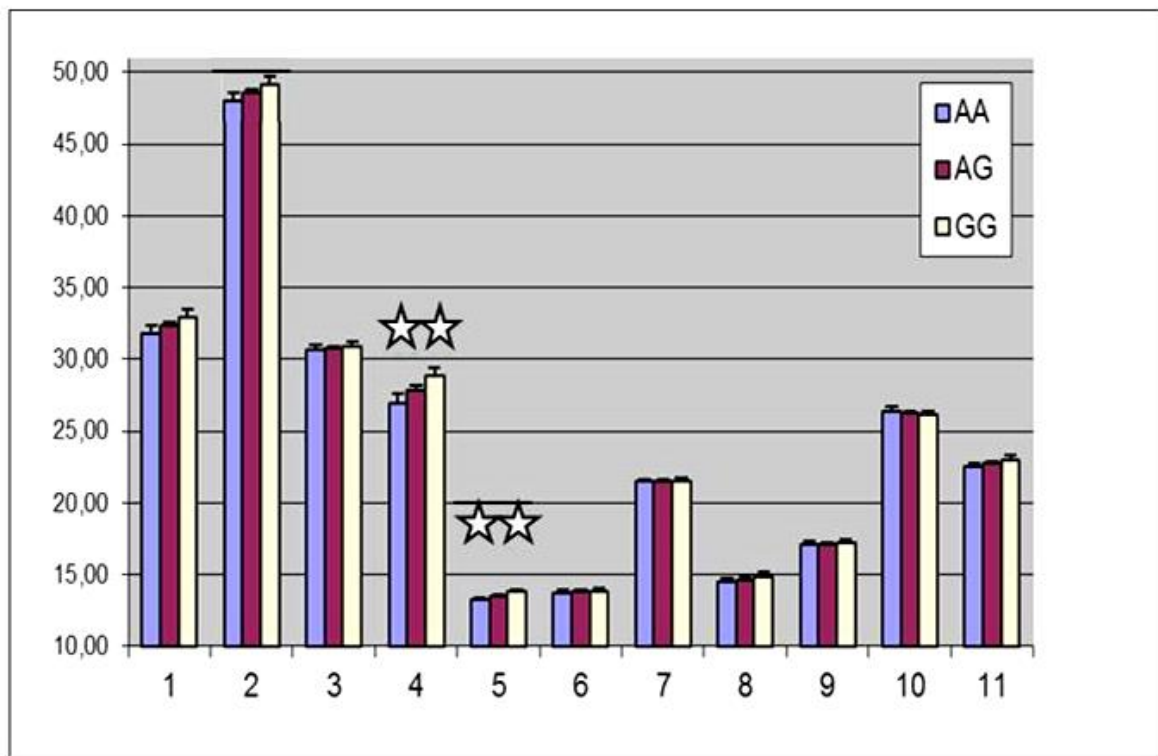


Abbildung 7: Ergebnisse der HAWIE-R-Untertests assoziiert mit der Genotypenverteilung des PARK7 Polymorphismus rs178932.

Angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

Legende: 1 Mosaik-Test, 2 Zahlen-Symbol-Test, 3 Figurenlegen, 4 Bilderordnen, 5 Bilderergänzen, 6 Rechnerisches Denken, 7 Allgemeines Verständnis, 8 Zahlennachsprechen, 9 Allgemeines Wissen, 10 Gemeinsamkeiten finden, 11 Wortschatz-Test

☆ ☆ = Signifikanz

5.5 Haplotypen

Für das PARK-7 Gen konnten anhand der 8 genotypisierten SNPs zwei Linkage Disequilibrium (LD)-Blöcke identifiziert werden. Block 1 besteht aus den 2 SNPs rs4908488 und rs226251, Block 2 aus den SNPs rs226242, rs225092, rs161807, rs226258 und rs225119 (Abbildung 8). Der SNP rs178932, welcher in der Einzel-SNP Analyse signifikante Assoziationen zu den meisten HAWIE-R-Skalen aufwies, war in keinem der beiden LD-Blöcke enthalten.

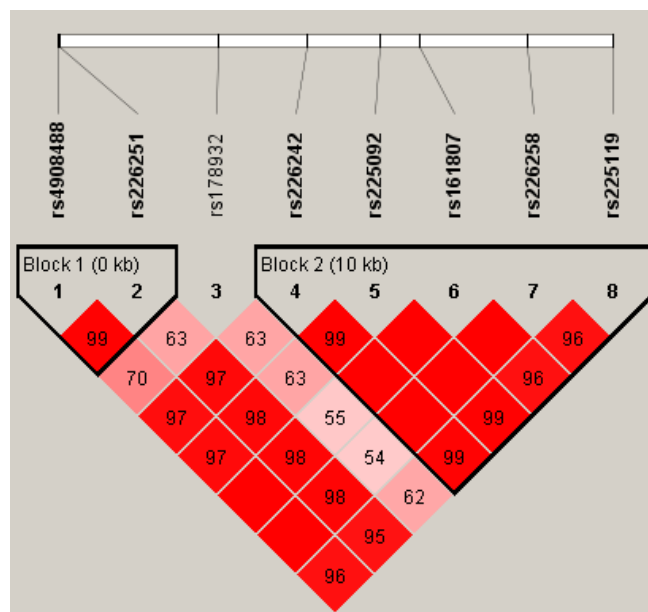


Abbildung 8: SNPs der Stichprobe im Kopplungsungleichgewicht

5.5.1 Haplotyp auf LD-Block 1

Für den Haplotypen TT bestehend aus den SNPs rs4908488 und rs226251 (Block 1) konnte eine Signifikanz für die Phänotypen Handlungs-IQ ($p_{\text{sim}} = 0,045$, score = 19,2), Bilderordnen ($p_{\text{sim}} = 0,02$, score = 2,36) und Bilderergänzen ($p_{\text{sim}} = 0,042$, score = 2,14) gezeigt werden (Tabelle 38). Haplotyp TT war bei den Phänotypen Handlungs-IQ, Bilderordnen, Bilderergänzen und Wortschatztest mit besseren Leistungen assoziiert.

Für alle weiteren HAWIE-R-Skalen konnte kein signifikanter Zusammenhang zu den Haplotypen TT gezeigt werden.

Zusätzlich zeigt sich für die alternativen Haplotypen TC und CT der beschriebenen SNPs weder Signifikanz noch Trend in Bezug auf alle getesteten HAWIE-Skalen.

Tabelle 38: Darstellung der Assoziation der Phänotypen Handlungs-IQ, Bilderordnen und Bilderergänzen mit den Haplotypen 1 der SNPs rs4908488 und rs226251

Handlungs-IQ			
Haplotyp	Haplotyp-Frequenzen	Haplotyp-Score	sim. p-Wert
TC	0,56	-1,31	0,173
TT	0,26	1,92	0,045
CT	0,18	-0,40	0,675
Bilderordnen			
Haplotyp	Haplotyp-Frequenzen	Haplotyp-Score	sim. p-Wert
TC	0,56	-2,02	0,053
TT	0,26	2,36	0,020
CT	0,18	-0,01	0,993
Bilderergänzen			
Haplotyp	Haplotyp-Frequenzen	Haplotyp-Score	sim. p-Wert
TC	0,56	-1,47	0,160
TT	0,26	2,14	0,042
CT	0,18	-0,52	0,617

5.5.2 Haplotyp auf LD-Block 2

Der zweite LD-Block, bestehend aus den SNPs rs226242, rs225092, rs161807, rs226258 und rs225119 liegt in der hier getesteten Stichprobe in 3 Kombinationen vor. Träger des Haplotypen GGGTT zeigen signifikant bessere Leistungen im Phänotypen Bilderordnen.

(psim = 0,042, score = 2,07). Der Haplotyp ACGTC weist einen signifikanten Zusammenhang für den Phänotypen Wortschatztest (psim = 0,02, score = -2,49) auf und ist hier mit schlechteren Leistungen assoziiert (Tabelle 39). Weitere Skalen des HAWIE-R zeigten weder Signifikanz noch weitere tendentielle Zusammenhänge zu diesem Haplotypen.

Tabelle 39: Darstellung der Assoziation der Phänotypen Bilderordnen und Wortschatztest mit den Haplotypen 2 der SNPs rs226242, rs225092, rs161807, rs226258 und rs225119

Bilderordnen			
Haplotyp	Haplotyp-Frequenzen	Haplotyp-Score	sim. p-Wert
GGGTT	0,43	2,07	0,042
ACAGC	0,38	-1,56	0,128
ACGTC	0,18	-0,62	0,506
Wortschatztest			
Haplotyp	Haplotyp-Frequenzen	Haplotyp-Score	sim. p-Wert
GGGTT	0,43	1,46	0,157
ACAGC	0,38	0,65	0,501
ACGTC	0,18	-2,49	0,020
GGGTT	0,43	1,46	0,157
ACAGC	0,38	0,65	0,501

6. Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Untersucht wurde in vorliegender Arbeit der Zusammenhang zwischen den Polymorphismen rs4908488, rs226251, rs178932, rs226242, rs225092, rs161807, rs26258 und rs225119 des PARK7-Gens mit den Leistungen von Probanden beim Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene in der Revision von 1991 (HAWIE-R) (Tewes, 1994). Es erfolgte eine Auswertung der Genotypenfrequenz sowie eine Haplotypenanalyse in Bezug auf die 6 Untertests des Verbalteils, die 5 Untertests des Handlungsteils und den daraus resultierenden Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ.

Die signifikanten Assoziationen zwischen den 8 SNPs, entweder auf Einzel-SNP-Ebene oder auf Haplotypenebene, fokussieren fast ausschließlich auf den Handlungs-IQ-Bereich. Hierbei speziell auf die Subtests Bilderordnen und Bilderergänzen.

Der Haplotyp TT auf Block 1, bestehend aus rs4908488 und rs226251, beide lokalisiert im Intron 2 des PARK7-Gens, ist signifikant assoziiert mit besseren Leistungen im Handlungs-IQ bei den Subtests Bilderordnen und Bilderergänzen. Dies lässt sich auf Einzel-SNP-Ebene für den SNP rs226521 in Bezug auf den Phänotypen Bilderordnen als signifikante Assoziation abbilden.

Der Haplotyp GGGTT auf Block 2, bestehend aus 3 SNPs im Intron 5 (rs226242, rs225092, rs161807) und 2 SNPs im Intron 6 (rs226258, rs225119), zeigte mit dem Phänotypen Bilderordnen eine signifikante Assoziation, wobei sich das auf die Einzel-SNP-Ebene in einer signifikanten Assoziation von 2 SNPs (rs226242, rs225092) und einer Tendenz der restlichen 3 den Haplotypen ausmachenden SNPs bestätigt. Das jeweilige Haplotyp-spezifische SNP-Allel bzw. der entsprechende homozygote Genotyp zeigen sowohl in der Einzel-SNP-Analyse wie auch als Haplotyp jeweils die besseren Leistungen.

Der SNP rs178932, lokalisiert im Intron 4, der weder dem LD-Block 1 noch dem LD-Block 2 zugeordnet wird, zeigt signifikante Assoziationen zu dem Subtest Bilderordnen. Zusätzlich findet sich hier eine signifikante Assoziation zu Bilderergänzen. Beides schlägt sich als Trend zu Assoziationen mit dem Handlungs-IQ nieder.

Weitere Ergebnisse sind ein Trend zur Assoziation von 3 SNPs (rs4908488, rs161807, rs226258) mit dem Handlungstest Figurenlegen sowie eine signifikante Assoziation des Verbaltests Wortschatztest mit dem Haplotypen ACGTC.

6.2 Diskussion der Methoden

Ethnische Abstammung

In die Studie wurden nur deutschstämmige Probanden aus einem repräsentativen Querschnitt der Einwohner der Stadt München aufgenommen. Ziel war es, eine Beeinflussung der Testergebnisse durch Abweichung unterschiedlicher genetischer Abstammung zu minimieren. Nachgewiesenermaßen können insbesondere bei Assoziationsstudien die Ergebnisse durch populationsbezogene, genetische Faktoren beeinflusst werden (Zimbardo, Gerrig, 2004).

Wie in Tabelle 40 ersichtlich, bestehen erhebliche Unterschiede in der Allelverteilung zwischen den einzelnen Gruppen. Um ein Beispiel herauszugreifen, kann für Polymorphismus rs226251 in der hier untersuchten Stichprobe eine Allel-A Häufigkeit von 44,1% gezeigt werden. Die HapMap Gruppe CEU entspricht durch ihre europäischen Vorfahren noch am ehesten unserem Probandenkollektiv. Dies zeigt auch die Häufigkeit von 38,5%. Die asiatischen Gruppen HCB und JPT besitzen nur noch eine Häufigkeit von 32,6%. Die afrikanische Gruppe hingegen nur noch etwa 8%.

Tabelle 40: Verteilung des selteneren Allels in den HapMap-Stichproben abhängig von der Ethnizität.

SNP	Allel	Vorliegende Studie	CEU (%)	HCB (%)	JPT (%)	YRI (%)
rs4908488	C	18,0	12,9	7,0	9,9	7,1
rs226258	G	38,3	39,7	0,0	0,0	0,1
rs226251	T	44,1	38,5	32,6	32,6	8,0
rs226242	G	56,4	38,1	31,4	42,4	7,5
rs225119	T	44,0	38,1	30,2	42,4	6,6
rs225092	G	43,6	nb	nb	nb	nb
rs178932	G	32,8	37,5	30,0	37,8	13,0
rs161807	A	38,3	44,7	0,0	0,0	4,9

CEU: Einwohner Utahs mit nord- und westeuropäischer Herkunft, **HCB:** Han Chinesen aus Peking (China), **JPT:** Japaner aus Tokio (Japan), **YRI:** Yoruba aus Ibadan (Nigeria), (NCBI, 2011), nb: nicht bestimmt.

Dieses Beispiel soll verdeutlichen, welchen entscheidenden Einfluss die Abstammung der Probanden auf die Ergebnisse haben kann. Um unterschiedliche Studienergebnisse zu vergleichen, ist es wichtig, die ethnische Herkunft der Studienpopulation zu überprüfen. Die Ergebnisse der hier durchgeführten Studien gelten demnach für eine begrenzte geographische

Lage. Eine Verallgemeinerung, die durch entsprechende Studien bestätigt werden müsste, ist für Personen europäischen Ursprungs denkbar.

Rekrutierungsverfahren und Zusammensetzung der Studienteilnehmer

Insgesamt konnten 1072 Probanden in die Studie integriert werden. 47,1% waren männlich, 52,9% weiblich. Alle Teilnehmer waren volljährig. Da die Auswertung wie von dem Testhandbuch gefordert altersabhängig war, bzw. bei der Auswertung der Subskalen als Kovariable in die Berechnung miteinbezogen wurde, hatte dieses somit keinen Einfluss auf das Ergebnis der Studie. Da es sich bei den 1072 Probanden um eine zufällige Stichprobe der Einwohner der Stadt Münchens handelt, ist die Aussage der Ergebnisse auf eine geographische Region begrenzt, eine Vergrößerung des Stichprobenumfangs könnte in diesem Zusammenhang die Wahrscheinlichkeit einer größeren Abweichung der erfassten Merkmalsverteilungen von denen der Gesamtbevölkerung senken.

Das Alter der Probanden ist als Covariable in die Berechnung aufgenommen. Interessant wäre dennoch, ob ein Alterseffekt in Hinblick auf Genetik und zunehmendem Alter nachzuweisen ist. Aus diesem Grund wäre es sinnvoll, Gruppen getrennt voneinander zu testen. Eine Gruppenaufteilung in sehr jung und sehr alt könnte einen Aufschluss darüber geben.

Mit 47,1% männlicher und 52,9% weiblicher Probanden hält sich die Geschlechterverteilung nahezu in der Waage. Denkbare Unterschiede der Geschlechter in Bezug auf den Handlungs-IQ könnten durch zwei voneinander getrennt untersuchte Probandenkollektive gezeigt werden.

Das Auswahlverfahren setzte sich aus einem Telefonscreening und einer ausführlichen anamnestischen Erhebung in Form eines Fragebogens zusammen. Ziel dabei war es, neuropsychiatrische Erkrankungen und genetische Prädispositionen, die Einfluss auf Kognition haben könnten, aufzudecken und diese Probanden von der Studie auszuschließen. Neben der Abklärung eines möglicherweise bestehenden Medikamenten- und Alkoholabusus wurden auch die Verwandtschaftsverhältnisse bis zum dritten Grad abgeklärt. Ziel war die Gewährleistung eines nach heutigen Diagnosestandards möglichst gleichmäßigem, psychologisch und neurologisch unauffälligem Probandenkollektiv.

Fehlinterpretationen von Aussagen während des Telefonscreenings, wie auch bei der Anamnese, könnten trotz gewissenhafter Schulung, zum einen auf die Erfahrung des

Interviewers zum anderen aber auch auf mangelnde Auskunftsfreudigkeit des Teilnehmers zurückzuführen sein.

Unvollständige oder falsche Aussagen können hierbei nicht ausgeschlossen werden. Gerade eine Drogen-, Medikamenten- oder Suchterkrankung stellt hier oftmals für den Teilnehmer ein Problem dar.

Da die Befragungen von unterschiedlichen Testleitern durchgeführt wurden, ist eine subjektive Einschätzung einzelner Punkte auch nicht ganz auszuschließen. Standardisierte Fragebögen, wie SKID I/II, das Leipziger Belastungsinventar und das Family History Assessment Modul sollen hierbei jedoch helfen, diese Fehlerquelle zu minimieren.

Es wurde mittels Zufallsprinzip eine Anzahl von Einwohner der Stadt München angeschrieben. Bei der Betrachtung der 1072 Probanden ist festzustellen, dass der größte Teil der Teilnehmer (43,8%) Abitur und der geringste Teil (23,2%) einen Hauptschulabschluss besitzt. Dies zeigt, dass vor allem Interessente höheren Bildungsniveaus auf das Anschreiben reagierten. Alter und Bildungsstand wurden daher als Covariablen in die statistische Auswertung mit einbezogen.

Intelligenzdiagnostik

Nach Abschluss des Telefonscreenings und der Kontrolle des zurückerhaltenen Anamnese Fragebogens wurde der Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene-Revision 1991 (HAWIE-R) (Tewes, 1994) durchgeführt. Die Untertests des Verbalteils und des Handlungsteils wurden abwechselnd vorgenommen. Aus den erreichten Werten konnten im Anschluß altersspezifisch der Verbal-IQ, der Handlungs-IQ und der Gesamt-IQ ermittelt werden.

Die Testdurchführung fand ausschließlich in Räumen der Universität München zwischen Interviewer und Testperson statt. Es wurde sorgsam auf eine ruhige und konzentrationsdienliche Atmosphäre geachtet. Äußere Einflüsse sollten so weit wie möglich vermieden werden. Die Testleiter waren alle gleichermaßen geschult. Auf die genaue Umsetzung der im Testhandbuch beschriebenen Anweisungen wurde größtmöglicher Wert gelegt. Alle Testleiter mussten von der Studienleitung zertifiziert werden. Trotz dieser Bemühung, ein standardisiertes, reproduzierbares Studiendesign zu gewährleisten, bestehen Faktoren, die Auswirkungen auf die Testergebnisse haben könnten. Einflüsse dabei könnten zum Beispiel die Tageszeit, die Konzentrationsfähigkeit der Probanden oder Testleiter,

Prüfungsangst oder auch emotionale Reaktionen auf bestimmte persönliche Fragen haben. Da das Gespräch immer zwischen zwei Personen abläuft, ist auch der persönliche Zugang zueinander nicht außer Acht zu lassen.

Eine weitere Bedeutung erlangt ebenso die subjektive Bewertung durch den Testleiter. Der Verbalteil beinhaltet multiple Aufgaben mit freien Antwortmöglichkeiten. Gewünschte Antworten werden im Testhandbuch genannt (HAWIE-R, 1991) (Tewes, 1994) jedoch müssen Grenzfälle immer subjektiv bewertet werden. Es wird von jedem Testleiter versucht, durch standardisiertes Nachfragen den Grundgedanken der Antwort zu erfassen und sie möglichst objektiv zu bewerten. Dieser Ermessensspielraum muss hier auch bei abweichenden Studienergebnissen in Betracht gezogen werden (Brickenkamp et al. 2002). Unklar zu bewertende Antworten wurden notiert und die Punktevergabe mit der Studienleitung abgesprochen.

Der HAWIE-R (Tewes, 1994) ist momentan das Standardverfahren der klinischen Einzeldiagnostik. Wechslers grundlegende Neuerung war eine Abkehr von den rein verbal ausgelegten Tests unter Einbeziehung von nonverbalen, handlungsbezogenen Untertests. Sie ermöglichte seiner Meinung nach eine Vorhersage intelligenten Alltagsverhaltens (Wechsler, 1964).

Kritisch hierbei wird jedoch gesehen, dass nur eine Bewertung der Denkergebnisse, nicht aber der jeweiligen Denkprozesse erfolgt. Auch eine kreative Komponente ist außer Acht gelassen (Guthke, Herzberg, 1997).

Für das PARK7-Gen konnten signifikante Ergebnisse für den Handlungs-IQ, insbesondere die Untertests Bilderordnen und Bilderergänzen gezeigt werden. Eine Anwendung unterschiedlicher Testverfahren, die Bezug auf den Handlungs-IQ nehmen könnte, könnte sinnvoll sein, um diese Ergebnisse zu stützen.

Ein Einsatz des mehrdimensionalen Intelligenztests, wie beispielsweise des I-S-T 2000 R (Amthauer, 2000) wäre hierbei denkbar. Dieser besteht aus einem Grundmodul, welches sich in verbale Intelligenz, numerische Intelligenz und figural-räumliche Intelligenz aufteilt. Der figural-nummerische Teil untergliedert sich in Figurenauswahl, Würfelaufgaben sowie Matrizen und kann dem Handlungs-IQ zugeordnet werden.

Interessant wäre ein Vergleich der Ergebnisse dieses figural-nummerischen Teils zu den Ergebnissen der Untertests Bilderordnen und Bilderergänzen, da die Leistung wie bei den

Handlungsteilen des HAWIE-R (Tewes, 1994) ebenfalls abhängig von der Organisation der visuellen Wahrnehmung, wie auch der Fähigkeit wichtige von unwichtigen Details zu unterscheiden, zu sein scheint.

6.3 Diskussion der Ergebnisse

Obwohl genomweite Assoziationsstudien die Vererbbarkeit kognitiver Fähigkeiten in hohem Masse vermuten ließen (Deary et al., 2009), galt die Präzisierung auf bestimmte Gene bislang als schwierig.

Frühere Studien an 3500 erwachsenen Europäern (Davies et al., 2011), 5000 erwachsenen Europäern (Lencz et al., 2014) und 18000 europäischen Jugendlichen (Benyamin et al., 2014) konnten keine signifikanten Treffer zeigen. Zu unklar definiert schien die Grenze zwischen angeborener Intelligenz und erworbener Intelligenz durch Erziehung, Schulbildung und Lebenserfahrung zu sein (Davis et al., 2011).

Nach aktueller Studienlage konnten 2017 in einer genomweiten Assoziationsstudie an 35298 Europäern diverse Gene mit Bezug zu kognitiven Fähigkeiten gezeigt werden (Trampush et al., 2017). Ebenso wie PARK7 werden die Gene WNT3, MAPT oder PLEKHAM1 mit dem Morbus Parkinson in Verbindung gebracht.

Eine Studie von Davies und Kollegen 2016 fand signifikante Zusammenhänge zwischen den Genen ATXN2, CYP2DG, APBA1 and CADM2 bei mathematischen Tests (Davies et al., 2016).

Eine Assoziation zwischen dem Gen PARK7 und kognitiven Fähigkeiten wurde jedoch bisher auch hier noch nicht gezeigt.

Eine Beteiligung des Gens PARK7 an der Entwicklung und Ausprägung kognitiver Fähigkeiten galt dennoch als wahrscheinlich. In vorliegender Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang mehrerer SNPs mit handlungsspezifischen IQ-Subskalen gezeigt werden.

PARK7 gilt als ein ubiquitär lokalisiertes, multifunktionelles Gen, dessen Einfluss vor allem in der Parkinson Krankheit gut erforscht ist. Hierbei ist vor allem seine Beteiligung an der Regulation des dopaminergen Systems, beziehungsweise der Dopaminausschüttung zu erwähnen. PARK7 vermindert die Menge der Dopamintransporter in dopaminergen Neuronen (Goldberg et al., 2005; Manning-Bog et al., 2007).

Dopamin gilt einerseits als essentiell für motorische Aktivität und physikalische Ausdauer, andererseits ist Dopamin an abstraktem, intellektuellem Verhalten sowie der Sprachfähigkeit beteiligt (Guo et al., 2006).

Guo und Kollegen untersuchten eine Korrelation zwischen dem IQ und dopaminergen Rezeptorvorkommen im Striatum (D2-, D3-Rezeptor). Sie ermittelten bei 64 gesunden Probanden (35 männlich, 29 weiblich) mit Hilfe der SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) das Rezeptorvolumen im Striatum und führten anschließend an allen Probanden den WAIS-R (Tewes, 1994) durch. Als Ergebnis stellte sich eine altersabhängige Assoziation der D2-, D3-Vorkommen im Striatum und dem Verbal-IQ heraus.

Eine Studie von Mozley an 30 männlichen und 36 weiblichen Probanden zeigte ebenfalls, dass das striatale Dopamintransportervorkommen (DAT) in Verbindung mit der verbalen Lernfähigkeit steht (Mozley et al., 2001). Diese Ergebnisse bestätigen einen Einfluss von Dopamin auf verbale Leistungen und somit indirekt den Zusammenhang mit PARK7, welches in die Regulation der Dopaminverfügbarkeit involviert ist. Für den Haplotyp ACGTC auf LD-Block 2 der SNPs rs226242, rs225092, rs161807, rs226258 und rs225119 des PARK7 Gens, konnten in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang mit dem Phänotyp Wortschatztest nachgewiesen werden. Dies kann als weiterer Hinweis auf eine Beteiligung der Dopaminversorgung bei verbalen Leistungen gewertet werden.

In zahlreichen Tierstudien konnte bisher der Einfluss von Dopamin auf Gedächtnisleistung und Lerneffekt gezeigt werden.

Eine Studie an Labormäusen belegte den Zusammenhang zwischen Dopamin und dem Lerneffekt. Nach einer Dopamin Injektion konnte bei diesen Mäusen eine Hyperaktivität festgestellt werden. In dieser Zeit (30 Minuten nach der L-Dopa Injektion) sollten sie lernen, auf kürzestem Weg zu einer Plattform zu schwimmen. Der gleiche Test wurde bei Mäusen ohne Dopamininjektion durchgeführt. Nach der ersten Testphase konnte eine höhere Lernfähigkeit für Mäuse mit Dopamin gezeigt werden. 24 Stunden später erfolgte eine Wiederholung des Tests. Der Wiederholungstest zeigte, dass die Tiere nun ohne Dopamingabe ebenfalls ein Lern- und Erinnerungsvermögen besitzen, die Ergebnisse jedoch schlechter ausfielen, als mit vorheriger Dopamin Gabe (Denenberg et al., 2004).

In einer Studie an Knock-Out Mäusen konnte gezeigt werden, dass ein Fehlen von PARK7 einen Einfluß auf den dopaminergen Signalweg im Hippocampus aufweist. Da der Hippocampus ein hohes Niveau an PARK7 enthält, wurde die Wirkung des Fehlens von PARK7 auf die Veränderung der hippocampalen Synapsen evaluiert. In PARK7 negativen Mäusen war die LTP (long-term potentiation) vermindert, während die LTD (long-term depression) vollständig verschwunden war. Im Gegensatz dazu zeigten PARK7 positive Mäuse keine Änderung in der plastischen Verformbarkeit der Synapsen. Dies impliziert, dass PARK7 möglicherweise wichtig für Gedächtnis und Kognition ist (Wang et al., 2008).

Eine Tierstudie mit Rhesus Affen konnte zeigen, wie ein Abbau von Dopaminrezeptoren im PFC (präfrontaler Kortex) zu einer Verminderung der Gedächtnisleistung führt (Sawaguchi, Goldman-Rakic, 1991). Den Affen wurde ein selektiver Antagonist (SCH23390 und SCH39166) des D1 Dopaminrezeptors injiziert. Für die Dauer der Wirkung konnten Fehler und verzögerte Werte bei einem okulomotorischen Test, der sich auf gedächtnisgeführte Sakkaden stützt, gezeigt werden.

Humane Studien belegen diese Abhängigkeit von Dopamin ebenso. In Bezug auf Gedächtnisleistung scheint gerade der Präfrontale Kortex (PFC) interessante Ergebnisse zu zeigen (Fuster, 2007). Da dieser eine hohe Konzentration an Dopaminrezeptoren enthält, kann auch eine Beteiligung des PARK7-Gens vermutet werden.

In einer doppelverblindeten, placebokontrollierten Studie konnten Wallace und Kollegen anhand einer fMRI Messung während eines Arbeitsgedächtnistests zeigen, dass die Applikation eines Dopanimagonisten in Personen mit einer ausgangs geringeren Kapazität des Arbeitsgedächtnis zu einer Verbesserung desselben führt, während sich bei Personen mit einer anfangs hohen Kapazität diese verschlechterte (Wallace et al., 2011). Für PARK7 als Regulator des dopaminergen Systems scheinen die Ergebnisse dieser Studie interessant zu sein. Die hierbei gemessenen Größen, Reaktionszeit, Bildverarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit, zeigen sich auch in den Untertests Bilderordnen und Bilderergänzen, welche beide dem Handlungsteil des HAWIE-R (Tewes, 1994) zuzuschreiben sind.

Yang und Kollegen zeigten mit Hilfe einer Studie an Schizophreniepatienten, dass der striatale Dopamin DRD2 Rezeptor enge Assoziationen zur feinmotorischen Kontrolle und der Fähigkeit der Aufmerksamkeit hat. Die Feinmotorik und Aufmerksamkeitsfunktion wurden mit Hilfe des

Finger tapping tests (FT) an 20 erkrankten und 20 gesunden Probanden evaluiert. Die Dichte des Dopamin Rezeptors im Striatum wurde mittels eines Computertomogramms gemessen. Es bestand eine enge Beziehung zwischen der Dichte des Rezeptorvorkommens und den Testergebnissen sowohl für die erkrankte wie auch die gesunde Kontrollgruppe. Die Gabe eines Neuroepileptikums verbesserte die Ergebnisse der erkrankten Kontrollgruppe (Yang et al., 2003, 2004). Ein Effekt auf Feinmotorik und Aufmerksamkeit könnte somit auch für die Eigenschaften der Phänotypen Bilderordnen und Bilderergänzen relevant sein.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen PARK7 und unterschiedlichen Teilbereichen, die der Kognition unterliegen, besteht. Da aber die aus heutiger Sicht verstandene Intelligenz, neben Umweltbedingungen, von vielen weiteren Faktoren beeinflusst wird, ist es in diesem Zusammenhang notwendig, Gen-Gen, Gen-Umwelt-Interaktionen sowie weitere methodische und inhaltliche Faktoren bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

6.4 Ausblick auf zukünftige Untersuchungen

In dieser Arbeit konnte ein funktioneller Zusammenhang zwischen acht Polymorphismen des PARK7 Gens und kognitiven Fähigkeiten gezeigt werden.

Diese These wird wie gezeigt anhand zahlreicher Human- wie auch Tierstudien gestützt.

Die Untersuchung von einzelnen Polymorphismen bietet hierbei die Möglichkeit, eine Signifikanz genetischer Variationen zu verstehen. Es lassen sich so gezielt Gene und deren Assoziationen zu Krankheiten zeigen.

Weitere Studien an primär neuropsychologisch und neuropsychiatrisch gesunden Probanden sollten in Bezug auf eine Assoziation mit dem PARK7 Gen durchgeführt werden. Diese sollten weitere funktionelle SNPs und eine Erhöhung der Stichprobenzahl beinhalten.

Durch die Genotypisierung von acht Polymorphismen eines gesunden Probandenkollektivs wurden signifikante Werte und Trends, vor allem bezüglich zweier Phänotypen, belegt. Da sich bisherige Studien insbesondere mit dem Zusammenhang des dopaminergen Stoffwechsels erkrankter Personen mit kognitiven Fähigkeiten beschäftigen, sollte der Einfluß von PARK7 auf kognitive Fähigkeiten bei dementiellen Erkrankungen untersucht werden.

Für die Überprüfung der Ergebnisse wäre neben dem hier verwendeten HAWIE-R eine vergleichende Anwendung eines anderen anerkannten Testverfahrens sowie die Ausweitung des Tests auf verschiedene ethnische Gruppen sinnvoll, um allgemeingültigere Aussagen zu erhalten.

Intelligenz gilt als multifaktorielles, polygenes Gebilde. In bisherigen Studien konnten schon einige wichtige Kandidatengene hierfür gefunden werden.

Diese Studie an einem gesunden Probandenkollektiv mit ersten Hinweisen auf signifikante Zusammenhänge zwischen PARK7 und kognitiven Fähigkeiten soll dazu beitragen, die Funktionsweise des Gens und deren Auswirkungen besser zu verstehen.

7. Literaturverzeichnis

Abou-Sleiman PM, Healy DG, Quinn N, Lees AJ, Wood NW (2003). The role of pathogenic DJ-1 mutations in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 54:283-6.

Alarcon M, Plomin R, Fulker DW, Corley R, DeFries JC (1998). Multivariate path analysis of specific cognitive abilities data at 12 years in the Colorado Adoption Project. *Behav Genet* 28:255-264

Aleyasin H, Rousseaux MW, Phillips M, Kim RH, Bland RJ, Callaghan S, Slack RS, During MJ, Mak TW und Park DS (2007). The Parkinson's disease gene DJ-1 is also a key regulator of stroke-induced damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(47): 18748–53.

Alvarez-Castelao B, Muñoz C, Sánchez I, Goethals M, Vandekerckhove J, Castaño JG (2012). Reduced protein stability of human DJ-1/PARK7 L166P, linked to autosomal recessive Parkinson disease, is due to direct endoproteolytic cleavage by the proteasome. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Feb; 1823(2):524-33. Epub 2011 Dec 8.

Amelang M, Bartussek D (1990). *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung.* Stuttgart: Kohlhammer.

Amelang M, Bartussek D (1997). *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung.* 4. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, Berlin, Köln; Kohlhammer.

Amthauer R, Brocke B, Liepmann D, Beauducel A (2001). *Intelligenz-Struktur-Test 2000 R (I-S-T).* 2. erweiterte und überarbeitete Auflage. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.

Artigiani S, Conrotto P, Fazzari P, Gilestro GF, Barberis D, Giordano S, Comoglio PM, Tamagnone L (2004). "Plexin-B3 is a functional receptor for semaphorin 5A." *EMBO Rep.* 5(7): 710-714.

Bader V, Zhu XR, Lubbert H, Stichel CC (2005). Expression of DJ-1 in the adult mouse CNS. *Brain Res* 1041(1):102–11.

Bai Q1, Mullett SJ, Garver JA, Hinkle DA, Burton EA (2006). Zebrafish DJ-1 is evolutionarily conserved and expressed in dopaminergic neurons. *Brain Res.* 2006 Oct 3;1113(1):33-44. Epub 2006 Aug 30.

Bandopadhyay R, Kingsbury AE, Cookson MR, Reid AR, Evans IM, Hope AD, Pittman AM, Lashley T, Canet-Aviles R, Miller DW, McLendon C, Strand C, Leonard AJ, Abou-Sleiman PM, Healy DG, Ariga H, Wood NW, de Silva R, Revesz T, Hardy JA, Lees AJ (2004). The expression of DJ-1 (PARK7) in normal human CNS and idiopathic Parkinson's disease. *Brain.* 127:420-30.

Barili P, De Carolis G, Zaccheo D, Amenta F (1998). Sensitivity to ageing of the limbic dopaminergic system: a review. *Mechanisms of Ageing and Development* 106:57-92.

Batelli S, Albani D, Rametta R, Polito L, Prato F, Pesaresi M, Negro A, Forloni G (2008). DJ-1 modulates alpha-synuclein aggregation state in a cellular model of oxidative stress: relevance for Parkinson's disease and involvement of HSP70. *PLoS ONE* 3(4):e1884.

Benyamin B, Pourcain B, Davis OS, Davies G, Hansell NK, Brion MJ, Kirkpatrick RM, Cents RA, Franić S, Miller MB, Haworth C3, Meaburn E, Price TS, Evans DM, Timpson N, Kemp J, Ring S, McArdle W, Medland SE, Yang J, Harris SE, Liewald DC, Scheet P, Xiao X, Hudziak JJ, de Geus EJ; Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Jaddoe VW, Starr JM, Verhulst FC, Pennell C, Tiemeier H, Iacono WG, Palmer LJ, Montgomery GW, Martin NG, Boomsma DI, Posthuma D, McGue M, Wright MJ, Davey Smith G, Deary IJ, Plomin R, Visscher PM (2014). Childhood intelligence is heritable, highly polygenic and associated with FBNP1L. *Mol Psychiatry.* 2014 Feb;19(2):253-8. doi: 10.1038/mp.2012.184. Epub 2013 Jan 29.

Blackinton J, Ahmad R, Miller DW, Brug van der MP, Canet-Aviles RM, Hague SM, Kaleem M, Cookson MR (2005). Effects of DJ-1 mutations and polymorphisms on protein stability and subcellular localization. *Brain Res Mol Brain Res.* 134:76-83.

Blackinton J, Lakshminarasimhan M, Thomas KJ, Ahmad R, Greggio E, Raza AS, Cookson MR, Wilson MA (2009). Formation of a stabilized cysteine sulfinic acid is critical for the mitochondrial function of the parkinsonism protein DJ-1. *J. Biol. Chem.*

Blöink R (2006). Die Struktur im Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. HAWIE-III: Ein Beitrag zur Konstruktvalidität. Hamburg: Dr. Kovac.

Bickeböller H, Fischer C (2000). Einführung in die Genetische Epidemiologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.

Bödekker I, Ziegler A (2000). Assoziationsstudien und Kopplungsstudien zur Analyse von Kandidatengenen. Deutsche medizinische Wochenschrift 125:810-815.

Bonifati V, Rizzu P, Squitieri F, Krieger E, Vanacore N, Swieten van JC, Brice A, Duijn van CM, Oostra B, Meco G, Heutnink P (2003a). DJ-1(PARK7), a novel gene for autosomal recessive, early onset parkinsonism. Neurol Sci. 24:159-60.

Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, Dekker F, Squitieri F, Ibanez P, Joosse M, van Dongen JW, Vanacore N, van Swieten JC, Brice A, Meco G, van Duijn CM, Oostra BA, Heutnink P (2003). Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism; Science. 299:256-9.

Bonifati V (2009). Is GIGYF2 the defective gene at the PARK11 locus? Curr Neurol Neurosci Rep. 2009 May;9(3):185-7.

Boomsma DI, van Baal GCM (1998). Genetic influences on childhood IQ in 5- and 7- year old dutch twins. Developmental Neuropsychology 14:115-126.

Boring EG (1923). Intelligence as the test tests it. New Republic, 35.

Bouchard TJ (1998). Genetic and environmental influences on adult intelligence and special mental abilities. Hum Biol 70 (2):257-279.

Bouchard TJ, McGue M (1981). Familial studies of Intelligence: a review. Science 212(4498):1051059.

Bouchard TJ, Lykken DT, McGue M, Segal NL, Tellegen A (1990). Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science* 250 (4978):223-228.

Braune HJ, Möller JC, Oertl WH (1999). Erkrankungen der Basalganglien. In *Kunze Praxis der Neurologie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag: 448-452.

Bretaud S1, Allen C, Ingham PW, Bandmann O (2007). p53-dependent neuronal cell death in a DJ-1-deficient zebrafish model of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2007 Mar;100(6):1626-35. Epub 2006 Dec 12.

Brickenkamp R (2002). *Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests (Band 1)*, Brähler E, Holling H, Leutner D, Petermann F (Hrsg.), 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Aufl. 2002, Hogrefe-Verlag.

Brockmann K, Gasser T (2010). Genetische Hintergründe der Parkinsonerkrankung. *BIOspektrum*, 03.10, 16. Jahrgang.

Brug van der MP, Blackinton J, Chandran J, Hao L-Y, Lal A, Mazan-Mamczarz K, Martindale J, Xie C, Ahmad R, Thomas KJ, Beilina A, Gibbs JR, Ding J, Myers AJ, Zhan M, Cai H, Bonini NM, Gorospe M, Cookson MR (2008). RNA binding activity of the recessive parkinsonism protein DJ-1 supports involvement in multiple cellular pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 105(29):10244–10249.

Brown DR (1999). Prion protein expression aids cellular uptake and veratridine-induced release of cooper. *JneurosciRes* 58:717-725.

Buhot MC (1997). Serotonin receptors in cognitive behaviors. *CurrOpinNeurobiol* 7: 243-254.

Buhot MC, Martin S, Segu L (2000). Role of serotonin in memory impairment. *Ann Med* 32 (3):210-221.

Burik TE (1950). Relative role of the learning and motor factors involved in the digit symbol test. *Jpsychol* 30:33-42.

Butcher LM, Davis OS, Craig IW, Plomin R (2008). Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays. *Genes Brain Behav.* 7(4):435-446.

Canet-Aviles RM, Wilson MA, Miller DW, Ahmad R, McLendon C, Bandyopadhyay S, Baptista MJ, Ringe D, Petsko GA, Cookson MR (2004). The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 101(24):9103–8.

Caselli RJ, Reinmann EM, Osborne D, Hentz JG, Baxter LC, Hernandez JL, Alexander GG (2004). Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology* 62 (11):1990-1995.

Catell RB (1957). *Personality and motivation. Structure and measurement*, New York.

Catell RB (1963a). Theory of fluid and crystallized intelligence. A critical experiment. *Journal of educational psychology* 54:1-22.

Catell RB (1965). *The scientific analysis of personality*. Hamondsworth.

Catell RB (1973). *Die empirische Erforschung der Persönlichkeit*. Weinheim.

Chartier-Harlin MC, Dachsel JC, Vilariño-Güell C, Lincoln SJ, Leprêtre F, Hulihan MM, Kachergus J, Milnerwood AJ, Tapia L, Song MS, Le Rhun E, Mutez E, Larvor L, Duflot A, Vanbesien-Mailliot C, Kreisler A, Ross OA, Nishioka K, Soto-Ortolaza AI, Cobb SA, Melrose HL, Behrouz B, Keeling BH, Bacon JA, Hentati E, Williams L, Yanagiya A, Sonenberg N, Lockhart PJ, Zubair AC, Uitti RJ, Aasly JO, Krygowska-Wajs A, Opala G, Wszolek ZK, Frigerio R, Maraganore DM, Gosal D, Lynch T, Hutchinson M, Bentivoglio AR, Valente EM, Nichols WC, Pankratz N, Foroud T, Gibson RA, Hentati F, Dickson DW, Destée A, Farrer MJ (2011). Translation initiator EIF4G1 mutations in familial Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011;89(3):398-406.

Chen(2) J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Hermann MM, Apud J, Egan MF, Kleinmann JE, Weinberger DR (2004). Funktional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 75:807-821.

Cherny S, Chardon L (1994). General cognitive abilities. In DeFries J, Plomin R, Fulker D (Eds.), *nature and nurture during middle childhood* (pp.46-56). Oxford, England: Blackwell.

Cichon S, Freudenberg J, Propping P, Nöthen MM (2002). Variabilität im menschlichen Genom – Bedeutung für die Krankheitsforschung. *Deutsches Ärzteblatt* 99 (46): 2615-2621.

Clements CM, McNally RS, Conti BJ, Mak TW, Ting JP (2006). DJ-1, a cancer- and Parkinson's disease-associated protein, stabilizes the antioxidant transcriptional master regulator Nrf2. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(41):15091–6.

Cohen J (1952). Factors underlying Wechsler-bellevue performance of three neuropsychiatric groups. *JabnormSocPsychol* 47:359-365.

Cohen RM, Small C, Lalonde F, Friz J, Sunderland T (2001). Effect of an apolipoprotein E genotype on hippocampal volume loss in aging healthy woman. *Neurology* 57 (12): 2223-2228.

Conrad W (1983). Intelligenzdiagnostik. In Michel, L. (Hrsg.), *Intelligenz und Leistungsdiagnostik*. Göttingen, Zürich: Hofgreffe Verlag für Psychologie.

Cookson MR (2003a). Crystallizing ideas about Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*: 100:9111-9113.

Cooper JA, Howell B (1993). The when and how of Src regulation. *Cell* 73: 1051-1054.

Cossta E (1992). Building a bridge between neurobiology and mental illness. *JpsychiatrRes*. 26:449-460.

Davies G, Marioni RE, Liewald DC, Hill W, Hagenaars SP, Harris SE, Ritchie SJ, Luciano M, Fawns-Ritchie C, Lyall D, Cullen B, Cox SR, Hayward C, Porteous DJ, Evans J, McIntosh AM, Gallacher J,

Craddock N, Pell JP, Smith DJ, Gale CR, Deary IJ (2016). Genome-wide association study of cognitive functions and educational attainment in UK Biobank (N=112 151). *Mol Psychiatry*. 2016 Jun;21(6):758-67. doi: 10.1038/mp.2016.45. Epub 2016 Apr 5.

Davies G, Tenesa A, Payton A, Yang J, Harris S, Liewald D et al (2011). Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic. *Mol Psychiatry*. 2011 Oct; 16(10): 996–1005.

Davis LJ, Hamlett IC, Reitan RM (1966). Relationship of conceptual ability and academic achievement to problem-solving and experiential backgrounds of retardates. *PerceptMotorSkills* 22:499-505.

Deary IJ, Hamilton G, Hayward C, Whalley LJ, Powell J, Starr JM, Lovestone S (2005). Nicastrin gene polymorphisms, cognitive ability level and cognitive ageing. *Neuroscience Letters* 373:110-114.

Deary IJ, Johnson W, Houlihan LM (2009). Genetic foundations of human intelligence. *Hum Genet* 2009; 126 : 215-233.

Deary IJ, Spinath FM, Bates TC (2006). Genetic foundations of human intelligence. *Eur J Hum Genet* 14:690-700.

Deary IJ, Whiteman MC, Pattie A, Starr JM, Hayward C, Wright AF, Carothers A, Whalley LJ (2002). Cognitive change and the APOE epsilon-4 allele. *Nature* 418:932.

Dekker MC, van Swieten JC, Houwing-Duistermaat JJ, Snijders PJ, Boeren E, Hofman A, Breteler MM, Heutnink P, Oostra BA, van Duijn CM (2003c). A clinical-genetic study of Parkinson's disease in a genetically isolated community. *J. Neurol.* 250:1056-1062.

Dempster E, Tzoulopoulou T, McDonald C, Bramon E, Walshe M, Filbey F, Wickham H, Sham PC, Murray RM, Collier DA (2005). Association between BDNF Val66Met genotype and episodic memory. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 134B:73-75.

Denenberg VH, Kim DS, Palmiter RD (2004). The role of dopamine in learning, memory, and performance of a water escape task. *Behav Brain Res* 148(1-2):73-8.

Doppelt JE, Wallace LL (1955). Standardization of the Wechsler Adult Intelligence Scale for older persons. *JabnormSocPsychol* 51:312-330.

Duan X, Kelsen SG, Merali S (2008). Proteomic Analysis of Oxidative Stress- Responsive Proteins in Human Pneumocytes: Insight into the Regulation of DJ-1 Expression. *J Proteome Res* 7(11):4955–4961.

Duronio V (2008). The life of a cell: apoptosis regulation by the PI3K/PKB pathway. *Biochem J* 415(3):333–344.

Edvardson S1, Cinnamon Y, Ta-Shma A, Shaag A, Yim YI, Zenvirt S, J alas C, Lesage S, Brice A, Taraboulos A, Kaestner KH, Greene LE, Elpeleg O. *PLoS One* (2012). A deleterious mutation in DNAJC6 encoding the neuronal-specific clathrin-uncoating co-chaperone auxilin, is associated with juvenile parkinsonism. 2012;7(5):e36458. doi: 10.1371/journal.pone.0036458. Epub 2012 May 1.

Egan MF, Goldberg TE, Kochalana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype in frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (12):6917-6922.

Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112:257-269.

Egan MF, Straub RE, Goldberg TE, Yakub I, Callicott JH, Hariri AR, Mattay VS, Bertolino A, Hyde TM, Shannon-Weickert C, Akil MC, Vakkalanka RK, Balkinsoon R, Gibbs RA, Kleinmann JE, Weinberger DR (2004). Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk of schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 101(34):12604-12609.

Evans DM, Gillespie NA, Martin NG (2002). Biometrical genetics. *Biol Psychol* 61: 33-51.

Fan J, Ren H, Fei E, Jia N, Ying Z, Jiang P, Wu M, Wang G (2008). Sumoylation is critical for DJ-1 to repress p53 transcriptional activity. *FEBS Lett* 582(7):1151–6.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189-98.

Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry.* 1983 Jul;40(7):812.

Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Li Y, Ogaki K, Ando M, Yoshino H, Tomiyama H, Nishioka K, and 12 others (2015). CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol.* 14: 274-282.

Furth HG, Milgram NA (1965). Verbal factors in performance on WISC similarities. *JclinPsychol* 21:424-427.

Fuster JM (2007). Cortical memory. *Scholarpedia*, 2(4):1644.

Gabriel S, Ziaugra L, Tabbaa D (2009). SNP genotyping using the Sequenom MassARRAY iPLEX platform. Entnommen am 12.07.2011, online im Internet: <http://www.currenprotocols.com>

Galter D (2008). Parkinson's Disease: recent progress. *FEBS Journal* 275(7):1369-1369.

Gardner H (1983). *Frames of mind: The theory of multiple intelligences*. New York: Basic Books.

Goldberg MS, Pisani A, Haburcak M, Vortherms TA, Kitada T, Costa C, Tong Y, Martella G, Tscherter A, Martins A, Bernardi G, Roth BL, Pothos EN, Calabresi P, Shen J (2005). Nigrostriatal dopaminergic deficits and hypokinesia caused by inactivation of the familial Parkinsonism-linked gene DJ-1. *Neuron* 45(4):489–96.

Görner K, Holtorf E, Waak J, Pham TT, Vogt-Weisenhorn DM, Wurst W, Haass C, Kahle PJ (2007). Structural determinants of the C-terminal helix-kink-helix motive essential for protein stability and survival promoting activity of DJ-1. *J Biol Chem* 282(18): 13680–91.

Gray JR & Thompson PM (2004). Neurobiology of intelligence: Science and ethics. *Nature Reviews* 5: 471-482.

Grigorenko EL (2000). Heritability and intelligence. In R.J. Sternberg (Ed.), *Handbook of intelligence*. Cambridge, England: Cambridge University Press: 53-91.

Guilford JP (1967). *The nature of human intelligence*. New York: MacGraw Hill.

Guilford JP, Hoepfner R (1976). *Analyse der Intelligenz*. (Weinheim). Aus Breitenbach E, Lenhard W (2005). *Psychologie im Zusammenhang mit Lernbehinderung und geistiger Behinderung*. In S. Ellinger, R. Stein (Hrsg.), *Grundstudium Sonderpädagogik* (232-254). Oshausen: Athena-Verlag.

Guo JF, Yang YK, Chiu NT, Yeh TL, Chen PS, Lee ICH, Chu CL (2006). The correlation between striatal dopamine D2/D3 receptor availability and verbal intelligence quotient in healthy volunteers. *Psychological Medicine* 36 (4):547-554.

Guthke J, Herzberg PY (1997). Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991 (HAWIE-R). *Zeitschrift für Differentielle Diagnostik und Diagnostische Psychologie* 18(1-2):39-42.

Guttmacher AE, Collins FS (2002). *Genomic Medicine-A Primer*. *N Engl J Med* 347 (19):1512-1520.

Hague S, Rogaeva E, Hernandez D, Gulick C, Singleton A, Hanson M, Hague S, Rogaeva E, Hernandez D, Gulick C, Singleton A, Hanson M, Weiser J, Gallardo M, Ravina B, Gwinn-Hardy K, Crawley A, George-Hyslop PH ST, Lang AE, Heutink P, Bonifati V, Hardy J (2003). Early-onset Parkinson's disease caused by a compound heterozygous DJ-1 mutation. *Ann Neurol*. 54:271-4.

Hardy J, Cai H, Cookson MR, Gwinn-Hardy K, Singleton A (2006). Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. *Ann Neurol*. 2006 Oct;60(4):389-98.

Harris SE, Deary IJ (2011). The genetics of cognitive ability and cognitive ageing in healthy older people. *Trends Cogn Sci*. 2011 Sep;15(9):388-94. doi: 10.1016/j.tics.2011.07.004. Epub 2011 Aug 15.

Hatano T, Kubo S, Sato S, Hattori N (2009). Pathogenesis of familial Parkinson's disease: new insights based on monogenic forms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2009 Dec;111(5):1075-93. Epub 2009 Sep 24.

Heales SJ, Lam AA, Duncan AJ, Land JM (2004). Neurodegeneration or neuroprotection: the pivotal role of astrocytes. *Neurochem Res* 29(3):513–9.

Hedrich K, Djarmati A, Schafer N, Hering R, Wellenbrock C, Weiss PH, Hilker P, Vieregge P, Ozelius LJ, Heutink P, Bonifati V, Schwinger E, Lang AE, Noth J, Bressman SB, Pramstaller PP, Riess O, Klein C (2004). DJ-1 (Park7) mutations are less frequent than Parkin (PARK2) mutations in early-onset Parkinson disease. *Neurology*. 62:389-94.

Heller K, Nickel H (1976). *Psychologie in der Erziehungswissenschaft*. (Hrsg.) Band I: Verhalten und Lernen.

Hering R, Strauss C, Tao X, Bauer A, Mietz E-M, Petrovic S, Bauer P, Schaible W, Voitalla D, Müller T, Schöls L, Klein C, Berg D, Meyer PT, Schulz JB, Wollnik B, Tong L, Krüger R, Riess O (2004). Novel E64D mutation in DJ-1 is causative of early-onset Parkinson's disease.

Herzfeld HD (1994). *WST-Wortschatztest*. Karl-Heinz Schmidt und Peter Metzler. Weinheim: Beltz Test GmbH, 1992. *Diagnostica* 40(3):293-297.

Hicks AA, Pétursson H, Jónsson T, Stefánsson H, Jóhannsdóttir HS, Sainz J, Frigge ML, Kong A, Gulcher JR, Stefánsson K, Sveinbjörnsdóttir S (2002). A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002 Nov;52(5):549-55.

Honbou K, Suzuki NN, Horiuchi M, Niki T, Taira T, Ariga H, Inagaki F (2003). The crystal structure of DJ-1, a protein related to male fertility and Parkinson's disease. *J Biol Chem* 278(33):31380–4.

Hong Z, Shi M, Chung KA, Quinn JF, Peskind ER, Galasko D, Jankovic J, Zabetian CP, Leverenz JB, Baird G, Montine TJ, Hancock AM, Hwang H, Pan C, Bradner J, Kang UJ, Jensen PH, Zhang J (2010). DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain*. 133(Pt 3):713-26.

Houlihan LM, Harris SE, Luciano M, Gow AJ, Starr JM, Visscher PM, Deary IJ (2009). Replication study of candidate genes for cognitive abilities: the Lothian Birth Cohort 1936. *Genes Brain Behav*. 8(2):238-247.

Hulleman JD, Mirzaei H, Guigard E, Taylor KL, Ray SS, Kay CM, Regnier FE, Rochet JC (2007). Destabilization of DJ-1 by Familial Substitution and Oxidative Modifications: Implications for Parkinson's Disease. *Biochemistry* 46(19):5776–5789.

Jäger AO (1982). Mehrmodale Klassifikation von Intelligenzleistungen: Experimentell kontrollierte Weiterentwicklung eines deskriptiven Intelligenzstrukturmodells. *Diagnostika* 23:195-225.

Jäger AO (1984). Intelligenzstrukturforschung: Konkurrierende Modelle, neue Entwicklungen, Perspektiven. London, New York, 1994.

Jenner P (2003). Oxidative Stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 53 Suppl 3:26-36 / 36-8.

Jeong H, Kim MS, Kwon J, Kim KS, Seol W (2006). Regulation of the transcriptional activity of the tyrosine hydroxylase gene by androgen receptor. *Neurosci Lett* 396(1): 57–61.

Junn E, Taniguchi H, Jeong BS, Zhao X, Ichijo H, Mouradian MM (2005). Interaction of DJ-1 with Daxx inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1 activity and cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 102(27):9691 – 9696.

Kahle PJ, Waak J, Gasser T (2009). DJ-1 and prevention of oxidative stress in Parkinson's disease and other age-related disorders. *Free Radic Biol Med*. 2009 Nov 15;47(10):1354-61. Epub 2009 Aug 14.

Katzen HL (1998). Age of disease onset influences cognition in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1998 (4) 285-290.

Kail R, Pellegrino JW (1989). *Menschliche Intelligenz*. 2. Auflage. Heidelberg: Spektrum.

Karic A, Terzic R, Karic A, Peterlin B (2011). Identifying candidate genes for Parkinson's disease by integrative genomics method. *Biochem Med (Zagreb)*. 2011;21(2):174-81.

Kaufmann AS, Lichtenberger EO (1999). *Essentials of WAIS-III assessment*. New York: John Wiley & Sons.

Kelley TL, Ruch GM, Terman LM (1922). *The Stanford Achievement Test*. Yonkers-on-Hudson, NY: World Book.

Kim RH, Peters M, Jang Y, Shi W, Pintilie W, Fletcher GC, DeLuca C, Liepa J, Zhou L, Snow B, Binari RC, Manoukian AS, Bray MR, Liu FF, Tsao MS, Mak TW (2005a). DJ-1, a novel regulator of the tumor suppressor PTEN. *Cancer Cell*. 7:263-73.

Kim RH, Smith PD, Aleyasin H, Hayley S, Mount MP, Pownall S, Wakeham A, You-Ten AJ, Kalia SK, Horne P, Westaway D, Lozano AM, Anisman H, Park DS, Mak TW (2005b). Hypersensitivity of DJ-1-deficient mice to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 102:5215-20.

Klages JD, Fisk JD, Rockwood K (2003). APOE genotype, memory test performance, and risk for Alzheimer's disease in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 15 (1):1-5.

Kotaria N, Hinz U, Zechel S, Bohlen von O, Halbach O (2005). Localization of DJ-1 protein in the murine brain. *Cell Tissue Res* 322(3):503-7.

Koroglu C, Baysal L, Cetinkaya M, Karasoy H, Tolun A (2013). DNAJC6 is responsible for juvenile parkinsonism with phenotypic variability. *Parkinsonism Relat. Disord.* 19: 320-324, 2013.

Krebiehl G, Ruckerbauer S, Burbulla LF, Kieper N, Maurer B, Waak J, Wolburg H, Gizatullina Z, Gellerich FN, Voitalla D, Riess O, Kahle PJ, Proikas-Cezanne T, Krüger R (2010). Reduced basal autophagy and impaired mitochondrial dynamics due to loss of Parkinson's disease-associated protein DJ-1. *PLoS One.* 5(2):e9367.

Krebs CE, Karkheiran S, Powell JC, Cao M, Makarov V, Darvish H, Di Paolo G, Walker RH, Shahidi GA, Buxbaum JD, De Camilli P, Yue Z, Paisan-Ruiz C (2013). The Sac1 domain of SYNJ1 identified mutated in a family with early-onset progressive parkinsonism with generalized seizures. *Hum. Mutat.* 34: 1200-1207, 2013.

Krüger R, Sharma M, Riess O, Gasser T, Van Broeckhoven C, Theuns J, Aasly J, Annesi G, Bentivoglio AR, Brice A, Djarmati A, Elbaz A, Farrer M, Ferrarese C, Gibson JM, Hadjigeorgiou GM, Hattori N, Ioannidis JP, Jasinska-Myga B, Klein C, Lambert JC, Lesage S, Lin JJ, Lynch T, Mellick GD, de Nigris F, Opala G, Prigione A, Quattrone A, Ross OA, Satake W, Silburn PA, Tan EK, Toda T, Tomiyama H, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Xiromerisiou G, Maraganore DM; Genetic Epidemiology of Parkinson's disease consortium (2009). A large-scale genetic association study to evaluate the contribution of Omi/HtrA2 (PARK13) to Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2011 Mar;32(3):548.e9-18. Epub 2009 Dec 24.

Lakshminarasimhan M, Maldonado MT, Zhou W, Fink AL, Wilson MA (2008). Structural impact of three Parkinsonism-associated missense mutations on human DJ-1. *Biochemistry* 5;47(5):1381-92.

Lavara-Culebras E, Paricio N (2007). *Drosophila* DJ-1 mutants are sensitive to oxidative stress and show reduced lifespan and motor deficits. *Gene* 400 (1-2):158–165.

Lencz T, Knowles E, Davies G, Guha S, Liewald DC, Starr JM, Djurovic S, Melle I, Sundet K, Christoforou A, Reinvang I, Mukherjee S, DeRosse P, Lundervold A, Steen VM, John M12, Espeseth T, Räikkönen K, Widen E, Palotie A, Eriksson JG, Giegling I, Konte B, Ikeda M, Roussos

P, Giakoumaki S, Burdick KE, Payton A, Ollier W, Horan M, Donohoe G, Morris D, Corvin A, Gill M, Pendleton N, Iwata N, Darvasi A, Bitsios P, Rujescu D, Lahti J, Hellard SL, Keller MC, Andreassen OA, Deary IJ, Glahn DC, Malhotra AK (2014). Molecular genetic evidence for overlap between general cognitive ability and risk for schizophrenia: a report from the Cognitive Genomics consortium (COGENT). *Mol Psychiatry*. 2014 Feb;19(2):168-74. doi: 10.1038/mp.2013.166.

Lewis JE, De Gusta D, Meyer MR, Monge JM, Mann AE (2011). The Mismeasure of Science: Stephen Jay Gould versus Samuel George Morton on Skulls and Bias. *PLoS Biol* 9(6):e1001071. doi:10.1371/journal.pbio.1001071.

Li HM, Niki T, Taira T, Iguchi-Ariga SMM, Ariga H (2005). Association of DJ-1 with chaperones and enhanced association and colocalization with mitochondrial Hsp70 by oxidative stress. *Free Radic Res* 39(10):1091 – 1099.

Liu F, Nguyen JL, Hulleman JD, Li L, Rochet JC (2008). Mechanisms of DJ-1 neuroprotection in a cellular model of Parkinson's disease. *J Neurochem* 105(6):2435-2453.

Matarazzo JD (1982). *Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler*. Bern, Stuttgart, Huber, Wien.

Manning-Bog AB, Caudle WM, Perez XA, Reaney SH, Paletzki R, Isla MZ, Chou VP, McCormack AL, Miller GW, Langston JW, Gerfen CR, Dimonte DA (2007). Increased vulnerability of nigrostriatal terminals in DJ-1-deficient mice is mediated by the dopamine transporter. *Neurobiol Dis* 27(2):141–50.

Mehta, C. R. and Patel, N. R. (1986). Algorithm 643. FEXACT: A Fortran subroutine for Fisher's exact test on unordered $r \times c$ contingency tables. *ACM Transactions on Mathematical Software*, 12, 154–161.

Michel T, Feron O (1997). Nitric oxide synthase: which, where, how and why? *J Clin Invest* 100:2146-2152.

Morton SG (1984). Catalogue of Skulls of Man, and the Inferior Animals, in the Collection of Samuel George Morton. Samuel George Morton Papers, American Philosophical Society.

Mozley LH, Gur RC, Mozley PD, Gur RE (2001). Striatal dopamine transporters and cognitive functioning in healthy men and women. *American Journal of Psychiatry* 158: 1492-1499.

Mullett SJ, Hinkle DA (2008). DJ-1 knock-down in astrocytes impairs astrocyte-mediated neuroprotection against rotenone. *Neurobiol Dis.*

Murstein BI, Leipold WD (1961). The role of learning and motor abilities in the Wechsler-Bellevue Digit-Symbol subtest. *EducPsycholMeasure* 21:103-112.

Nagakubo D, Taira T, Kitaura H, Ikeda M, Tamai K, Iguchi-Ariga SMM, Ariga H (1997). DJ-1, a Novel Oncogene Which Transforms Mouse NIH3T3 Cells in Cooperation with ras. *Biochem Biophys Res Commun.* 231(2):509–513.

Neisser U, Boodoo G, Bouchard TJ Jr, Boykin AW, Brody N, Cesi SJ, Halpern DF, Loehlin JC, Perloff R, Sternberg RJ, Urbina S (1996). Intelligence: Knowns and unknowns. *American Psychologist* 51:77-101.

Neumann M, Muller V, Gorner K, Kretschmar HA, Haass C, Kahle PJ (2004). Pathological properties of the Parkinson's disease-associated protein DJ-1 in alpha-synucleinopathies and tauopathies: relevance for multiple system atrophy and Pick's disease. *Acta Neuropathol* 107(6):489–96.

Niki T, Takahashi-Niki K, Taira T, Iguchi-Ariga SM, Ariga H (2003). DJBP: a novel DJ-1 binding protein negatively regulates the androgen receptor by recruiting histone deacetylase complex, and DJ-1 antagonizes this inhibition by abrogation of this complex. *Mol.Cancer Res.* 1:247-261.

Olgati S, Quadri M, Fan, M, Rood JPMA, Saute, JA, Chien HF, Bouwkam CG, Graafland J, Minneboo M, Breedveld GJ, Zhang J, The International Parkinsonism Genetics Network, and 10 others (2016). DNAJC6 mutations associated with early-onset Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 79: 244-256, 2016.

Pankratz N, Foroud T (2007). Genetics of Parkinson disease. *Genet Med* 9(12):801-11.

Park JS, Mehta P, Cooper AA, Veivers D, Heimbach A, Stiller B, Kubisch C, Fung VS, Krainc D, Mackay-Sim A, Sue CM (2011). Pathogenic effects of novel mutations in the P-type ATPase ATP13A2 (PARK9) causing Kufor-Rakeb syndrome, a form of early-onset parkinsonism. *Hum Mutat.* 2011 Aug;32(8):956-64. doi: 10.1002/humu.21527. Epub 2011 Jul 12.

Paterna JC, Leng A, Weber E, Feldon J, Bueler H (2007). DJ-1 and Parkin modulate dopamine-dependent behavior and inhibit MPTP-induced nigral dopamine neuron loss in mice. *Mol Ther* 15(4):698–704.

Pedersen NI, Plomin R, Nesselroade JR, McClearn GE (1992). A quantitative genetic analysis of cognitive abilities during the second half of the life span. *Psychological Science* 3 (6):346-353.

Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, Egan MF, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR (2004). The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *The journal of Neuroscience* 24:10099-10102.

Plomin R, Petril S (1997). Genetics and intelligence: what's new? *Intelligence* 24 (1): 53-77.

Plomin R, DeFries JC, McClearn GE, Mc Guffin P (2000). *Behavioral Genetics*, 4. Ausgabe. New York: Worth.

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Iorio GD, Golbe LI, Nussbaum RL (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276(5321):2045–7.

Posthuma D, DeGeus EJC, Boomsma DI (2001a). Perceptual speed and IQ are associated through common genetic factors. *Behavior Genetics*, 31(6):593-602.

Posthuma D, Neale MC, Boomsma DI, DeGeus EJC (2001b). Are starter brains running faster? Heritability of alpha peak frequency and IQ in their relation. *Behavior Genetics*, 31:567-679.

Posthuma D, Luciano M, DeGeus EJC, Wright MJ, Slagboom PE, Montgomery GW, Boomsma DI, Martin NG (2005). A Genomewide Scan for Intelligence Identifies Quantitative Trait Loci on 2q and 6q. *Am J Hum Genet* 77:318-326.

Plomin R, DeFries JC (1998). The genetics of cognitive abilities and disabilities. *SciAm*. 278:62-69.

Plomin R, Spinath FM (2004). Intelligence: genetics, genes and genomics. *J Pers Soc Psychol*. 86 :112-129.

Pridgeon JW, Olzmann JA, Chin LS, Li L (2007). PINK1 protects against oxidative stress by phosphorylating mitochondrial chaperone TRAP1. *PLoS Biol*. 2007 Jul;5(7):e172. Epub 2007 Jun 19.

Quadri M, Fang M, Picillo M, Olgiati S, Breedveld GJ, Graafland J, Wu B, Xu F, Erro R, Amboni M, Pappata S, Quarantelli M, and 9 others (2013). Mutation in the SYNJ1 gene associated with autosomal recessive, early-onset parkinsonism. *Hum. Mutat*. 34: 1208-1215, 2013.

Rapaport SR (1953). Intellectual deficit in organics and schizophrenics. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 17:389-395.

Rice JP, Reich T, Buchholz KK, Neumann RJ, Fishman R (1995). Comparison of direct interview and family history diagnosis of alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 19:1018-1023.

Ramsey CP, Giasson BI (2008). The E163K DJ-1 mutant shows specific antioxidant deficiency. *Brain Res*. 2008 Nov 6; 1239:1-11. Epub 2008 Sep 16.

Ramsey CP, Giasson BI (2010). L10p and P158DEL DJ-1 mutations cause protein instability, aggregation, and dimerization impairments. *J Neurosci Res*. 2010 Nov 1;88(14):3111-24.

Savitz J, Solms M, Ramesar R (2006). The molecular genetics of cognition: dopamin, COMT and BDNF. *Genes, Brain and Behavior* 5:311-328.

Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS (1991). D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 251, 947-950.

Sekito A, Taira T, Niki T, Iguchi-Arigo SM, Ariga H (2005a). Stimulation of transforming activity of DJ-1 by Abstrakt, a DJ-1-binding protein. *Int. J. Oncol.* 26:685-689.

Shendelman S, Jonason A, Martinat C, Leete T, Abeliovich, A (2004). DJ-1 is a redox-dependent molecular chaperone that inhibits alpha-synuclein aggregate formation. *PLoS Biol* 2(11):e362.

Shi CH, Tang BS, Wang L, Lv ZY, Wang J, Luo LZ, Shen L, Jiang H, Yan XX, Pan Q, Xia K, Guo JF (2011). PLA2G6 gene mutation in autosomal recessive early-onset parkinsonism in a Chinese cohort. *Neurology*. 2011 Jul 5;77(1):75-81. Epub 2011 Jun 22.

Spearman C (1904). General intelligence objectively determined and measured. *American journal of psychology* 15:201-293.

Spearman C (1927). *The abilities of man*. London 1927.

Stern E, Guthke J (2001). *Perspektiven der Intelligenzforschung*. Lengerich: Pabst.

Stern W (1911). *Intelligenzproblem und Schule*. Leipzig, Teubner.

Sternberg RJ, Powell JS (1982). Theories of intelligence. In Sternberg, J.S. (Hrsg.), *Handbook of human intelligence*, Cambridge (UK): Cambridge University Press.

Sternberg RJ (1985). *Beyond IQ. A triarchic theory of human intelligence*. New York: Cambridge University Press.

Sternberg RJ (2004). Culture and intelligence. *American Psychologist* 59:535-578.

Taira T, Iguchi-Arigo SM, Ariga H (2004a). Co-localization with DJ-1 is essential for the androgen receptor to exert its transcription activity that has been impaired by the androgen antagonists. *Biol.Pharm.Bull.* 27:574-577.

Taira T, Saito Y, Niki T, Iguchi-Arigo SM, Takahashi K, Ariga H (2004b). DJ-1 has a role in antioxidative stress to prevent cell death. *EMBO Rep.* 5:213-218.

Takahashi K, Taira T, Niki T, Seino C, Iguchi-Arigo SM, Ariga H (2001). DJ-1 positively regulates the androgen receptor by impairing the binding of PIASx alpha to the receptor. *J Biol Chem.* 276(40):37556–63.

Tao X, Tong L (2003). Crystal structure of human DJ-1, a protein associated with early onset Parkinson's disease. *J Biol Chem* 278(33):31372–9.

Terman LM (1916). *The measurement of Intelligence*. Boston: Houghton.

Tewes U (1994). *HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene*, Revision 1994. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, Huber.

Thurstone LL (1931). Multiple factor analysis. *Psychological Review* 38:406-427.

Thurstone LL (1938). *Primary mental abilities*. Chicago: University of Chicago Press.

Trampush JW, Yang MLZ, Yu J, Knowles E, Davies G, Liewald DC, Starr JM, Djurovic S, Melle I, Sundet K, Christoforou A, Reinvang I, DeRosse P, Lundervold AJ, Steen VM, Espeseth T, Räikkönen K, Widen E, Palotie A, Eriksson JG, Giegling I, Konte B, Roussos P, Giakoumaki S, Burdick KE, Payton A, Ollier W, Horan M, Chiba-Falek O, Attix DK, Need AC, Cirulli ET, Voineskos AN, Stefanis NC, Avramopoulos D, Hatzimanolis A, Arking DE, Smyrnis N, Bilder RM, Freimer NA, Cannon TD, London E, Poldrack RA, Sabb FW, Congdon E, Conley ED, Scult MA, Dickinson D, Straub RE, Donohoe G, Morris D, Corvin A, Gill M, Hariri AR, Weinberger DR, Pendleton N, Bitsios P, Rujescu D, Lahti J, Le Hellard S, Keller MC, Andreassen OA, Deary IJ, Glahn DC, Malhotra AK, Lencz T (2017). GWAS meta-analysis reveals novel loci and genetic correlates for

general cognitive function: a report from the COGENT consortium. *Mol Psychiatry*. 2017 Nov;22(11):1651-1652. doi: 10.1038/mp.2017.197. Epub 2017 Sep 12.

Tsai SJ, Yu YW, Chen JY, Liou YJ, Chen MC, Hong CJ (2003). Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neurosci Lett* 338 (2):123-126.

Tsai SJ, Hong C, Yu YWY, Chen TJ (2004). Association study of a brain-derived neutropic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females. *Neuropsychobiology* 49:13-16.

Ved R, Saha S, Westlund B, Perier C, Burnam L, Sluder A, Hoener M, Rodrigues CM, Alfonso A, Steer C, Liu L, Przedborski S, Wolozin B (2005). Similar patterns of mitochondrial vulnerability and rescue induced by genetic modification of alpha-synuclein, parkin, and DJ-1 in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem*. 280:42655-68.

Vernon PE (1965). Abilities factors and environmental influences. *Am Psychol* 20. 723-733.

Vilarino-Guell C, Wider C, Ross OA, Dachsel JC, Kachergus JM, Lincoln SJ, Soto-Ortolaza AI, Cobb SA, Wilhoite GJ, Bacon JA, Behrouz B, Melrose HL, Hentati E, Puschmann A, Evans DM, Conibear E, Wasserman WW, Aasly JO, Burkhard PR, Djaldetti R, Ghika J, Hentati F, Krygowska-Wajs A, Lynch T, Melamed E, Rajput A, Rajput AH, Solida A, Wu RM, Uitti RJ, Wszolek ZK, Vingerhoets F, Farrer MJ (2011). VPS35 mutations in Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011;89(1):162.

Vilarino-Guell C, Rajput A, Milnerwood AJ, Shah B, Szu-Tu C, Trinh J, Yu I, Encarnacion M, Munsie LN, Tapia L, Gustavsson EK, Chou P, and 28 others (2014). DNAJC13 mutations in Parkinson disease. *Hum. Molec. Genet*. 23: 1794-1801, 2014.

Vink JM, Boomsma DI (2002). Gene finding strategies. *Biological Psychology* 61:53-71.

Wallace DL, Vytlačil JJ, Nomura EM, Gibbs SE, D'Esposito M (2011). The dopamine agonist bromocriptine differentially affects fronto-striatal functional connectivity during working memory. *Front Hum Neurosci* 5:32.

Wang DG, Fan JB, Siao CJ (1998). Large-scale identification, mapping and genotyping of single nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 280 (5366):1077-1082.

Wang X, Petrie TG, Liu Y, Liu J, Fujioka H, Zhu X (2012). Parkinson's disease-associated DJ-1 mutations impair mitochondrial dynamics and cause mitochondrial dysfunction. *J Neurochem.* 2012 Jun; 121(5):830-839. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07734.x. Epub 2012 Apr 12.

Wang Y, Chandran JS, Cai H, Mattson MP (2008). DJ-1 is essential for long-term depression at hippocampal CA1 synapses. *NeuroMolecular Medicine*, vol. 10, no. 1, pp. 40-45.

Wechsler D (1964). Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Textband zum Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE). Bern: Huber.

Weinberg RA, Scarr S, Waldmann ID (1992). The Minnesota Transracial Adoption Study: A follow-up of IQ test performance and adolescence. *Intelligence* 16:117-135.

Weintraub D, Comella CL, Horn S (2008). Parkinson's disease-Part-1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. *Am J Manag Care* 14(2Suppl): S40-8.

Wenzl A (1957). Theorie der Begabung. Entwurf einer Intelligenzkunde. Heidelberg, Quelle & Meyer.

Wider C, Skipper L, Solida A, Brown L, Farrer M, Dickson D, Wszolek ZK, Vingerhoets FJG (2008). Autosomal dominant dopa-responsive parkinsonism in a multigenerational Swiss family. *Parkinsonism Relat. Disord.* 14: 465-470.

Wilson MA, Collins JL, Hod Y, Ringe D, Petsko GA (2003b). The 1.1-Å resolution crystal structure of DJ-1, the protein mutated in autosomal recessive early onset Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 100:9256-9261.

Wilson MA, Amour CVSt, Collins JL, Ringe D, Petsko GA (2004). The 1.8-Å resolution crystal structure of YDR533Cp from *Saccharomyces cerevisiae*: a member of the DJ-1/Thi/Pfpl superfamily. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 101:1531-6.

Wilson MA, Ringe D, Petsko GA (2005). The atomic resolution crystal structure of the Yajl (ThiJ) protein from *Escherichia coli*: a close procaryotic homologue of the Parkinsonism-associated protein DJ-1. *MplBiol*. 353:678-91.

Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.

Wirtz M, Nachtigall C (2004). *Descriptive Statistik*. 3. Auflage, Juventa Verlag. Weinheim, S. 199 f.

Xu J, Zhong N, Wang H, Elias JE, Kim CY, Woldman I, Pifl C, Gygi SP, Geula C, Yankner BA (2005). The Parkinson's disease-associated DJ-1 protein is a transcriptional co-activator that protects against neuronal apoptosis. *Hum Mol Genet* 14(9):1231–41.

Yang W, Chen L, Ding Y, Zhuang X, Kang UJ (2007). Paraquat induces dopaminergic dysfunction and proteasome impairment in DJ-1-deficient mice. *Hum Mol Genet* 16(23):2900–10.

Yang YK, Chiu NT, Chen CC, Chen M, Yeh TL, Lee IH (2003). Correlation between fine motor activity and striatal dopamine D2 receptor density in patients with schizophrenia and healthy. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 123:191-197.

Yang YK, Yeh TL, Chiu NT, Lee IH, Chen PS, Lee LC, Jeffries KJ (2004). Association between cognitive performance and striatal dopamine binding is higher in timing and motor tasks in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 131: 209-216.

Yang Y, Gehrke S, Haque ME, Imai Y, Kosek L, Yang L, Beal MF, Nishimura K, Ito S, Takahashi R, Lu B (2005). Inactivation of *Drosophila* DJ-1 leads to impairments of oxidative stress response and phosphatidylinositol 3- kinase/Akt signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 102:13670-5.

Yoshida K, Sato Y, Yoshiike M, Nozawa S, Ariga H, Iwamoto T (2003). Immunocytochemical localization of DJ-1 in human male reproductive tissue. *Mol.Reprod.Dev.* 66:391-397.

Yoshino H, Tomiyama H, Tachibana N, Ogaki K, Li Y, Funayama M, Hashimoto T, Takashima S, Hattori N (2010). Phenotypic spectrum of patients with PLA2G6 mutation and PARK14-linked parkinsonism. *Neurology*. 2010 Oct 12;75(15):1356-61.

Zhang L, Shimoji M, Thomas B, Moore DJ, Yu S-W, Marupudi NI, Torp R, Torgner IA, Ottersen OP, Dawson TM, Dawson VL (2005). Mitochondrial localization of the Parkinson's disease related protein DJ-1: implications for pathogenesis. *Hum. Mol. Genet.* 14(14):2063–2073.

Zhou W, Freed CR (2005). DJ-1 upregulates glutathione synthesis during oxidative stress and inhibits A53T a-synuclein toxicity. *J Biol Chem* 280(52):43150-43158.

Zimbardo PG, Gerrig RJ (2004). *Psychologie*. 16. Auflage, München: Pearson Studium.

Zimbardo PG, Gerrig RJ (2008). *Psychologie* (18. aktuelle Auflage). München, Boston, San Francisco, Harlow, Don Mills, Sydney, Mexico City, Madrid, Amsterdam: Pearson, Studium.

Zimmermann IL, Woo-Sam JW, Glassner AJ (1973). Clinical interpretation of the Wechsler adult intelligence scale. New York, Grune&Stratton.

8. Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung	Erklärung
A	Adenin
APOE	Apolipoprotein E
BDNF	Brain derived neurotropic factor
COMT	Catchol-O-Methyltransferase
DA	Dopamin
DNA	Desoxyribonucleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FHAM	Familiy History Assessment Module
g	General intelligence (nach Spearman, 1904)
gc	crystallized general intelligence
gf	Fluid general intelligence
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991
LD	Linkage Disequilibrium
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
LTD	Long-term depression (Langzeitdepression)
LTP	Long-term potentiation (Langzeitpotenzierung)
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption –Time Of Flight
Met	Methionin
MISTRA	Minnesota Study of Twins Reared Apart
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
MMST	Mini-Mental-State
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NGR	Nigeria
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
PASW	<i>Predictive Analytics SoftWare</i>
PD	<i>Parkinson Disease</i>
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
PCR	Polymerase Kettenreaktion (<i>polymerase chain reaction</i>)

PFC	Präfrontaler Kortex
ph	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
QTL	<i>Quantitative Trait Locus</i>
r	Reliabilität
RNA	Ribonucleinsäure
ROS	Reaction Oxygen Species
rpm	Revolutions per minute (Umdrehungen pro Minute)
SATSA	Swedish Adoption/Twin Study of Aging
SAP	Shrimp Alkalische Phosphatase
SD	Standardabweichung
SKID I+II	Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV, Achse I+II
SN	Substantia nigra
SNP	Singel-Nucleotide-Polymorphismus
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
T	Thymin
TE-Puffer	Tris-EDTA-Puffer
Val	Valin
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revision
WBIS	Wechsler Bellevue Intelligence Scale
WST	Wortschatztest

II Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Der Einfluss genetischer Polymorphismen im PARK7-Gen auf kognitive Fähigkeiten“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Berchtesgaden, 05.08.2020

Dani Müller

III Danksagung

Ich bedanke mich bei dem ehemaligen Direktor, Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Möller.

Ebenso bedanke ich mich bei seinem Nachfolger Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai, dass ich an der von ihm geleiteten Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwigs-Maximilians-Universität promovieren durfte.

Professor Dr. med. Dan Rujescu gebührt mein Dank für die Möglichkeit zur Durchführung der vorliegenden Arbeit in seiner Forschungsgruppe.

Auch bedanke ich mich bei Frau PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling für die stete Betreuung und das Korrekturlesen.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann für die große Unterstützung bei den labortechnischen und genetischen Auswertungen sowie für ihre Geduld bei literarischen Angelegenheiten.

Sehr bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. rer. biol. hum. Heike Konnerth für ihre ständige Betreuung während der Durchführung und ihre Beratung bei fachlichen Problemen.

Ebenso gilt mein Dank allen Probanden, die sich als Teilnehmer für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.